

Microfiche No.		
DTS0540696		
New Doc I.D.		
86-920001006		
Old Doc I.D.		
Date Produced		
5/13/92		
Date Received		
7/31/92		
TSCA section		
8D		
Submitting Organization		
MILES CO		
Contractor		
BAYER AG		
Document Title		
DIPHENYL METHYLENE DIISOCYANATE: ORIENTIERENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR LUNGENSENSIBILISIERUNG AM MEERSCHWEINCHEN NACH INTRADERMALER INDUKTION WITH COVER LETTER DATED 072892		
Chemical Category		
DIPHENYL METHYLENE DIISOCYANATE		

CONTAINS NO CBI

MILES 

THIS DOCUMENT RECEIVED FROM

July 28, 1992

92 JUL 31 PM 1:32

Document Processing Center TS-790
Office of Toxic Substances Room L-100
Environmental Protection Agency
401 M Street SW
Washington, DC 20460

Miles Inc.
Mobay Road
Pittsburgh, PA 15205-9741
Phone: 412 777-2000

Attention: 8(d) Health and Safety Reporting Rule
(Notification/Reporting)



86920001006

Gentlemen:

Enclosed is a copy of a Health and Safety Study just received from our parent company Bayer AG.

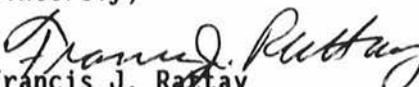
We are submitting this study on behalf of Miles Inc., Mobay Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205. We are filing this Health and Safety Study to comply with the regulations codified at 40 CFR Part 716. This submission contains no Confidential Business Information (CBI).

The information required is given below.

Chemical Name: Diphenyl methylene diisocyanate
CAS No: 26447-40-5
Name of Study: Desmodur VP PU 1806 (Induktion und Challenge: Desmodur VP PU 1806) Orientierende Untersuchungen Zur Lungensensibilisierung Am Meerschweinchen Nach Intradermaier Induktion
Submitting Official: Francis J. Rattay
Title: Manager, Regulatory Affairs
Address: Mobay Road
Pittsburgh, Pa 15205
Telephone No.: (412) 777-7471
FAX No.: (412) 777-7484

If you have any questions, please contact me.

Sincerely,


Francis J. Rattay
Manager, Regulatory Affairs
(412) 777-7471

Attachment
Certified Mail No.: P 382 040 586

BAYER AG
FACHBEREICH TOXIKOLOGIE
FRIEDRICH-EBERT-STR. 217-333
D 5600 WUPPERTAL 1

BERICHT-NR.: 21363

DATUM: 13.5.1992

DESMODUR VP PU 1806
(Induktion und Challenge: DESMODUR VP PU 1806)

ORIENTIERENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR LUNGEN-
SENSIBILISIERUNG AM MEERSCHWEINCHEN
NACH INTRADERMALER INDUKTION

von

Dr. J. Pauluhn

Studien-Nr.: T6039897

Solange die in diesem Bericht enthaltenen Ergebnisse nicht
publiziert worden sind, dürfen sie nur mit Einverständnis der
BAYER AG verwendet werden. Eine weitere Vervielfältigung
dieses Berichtes - auch auszugsweise - ist nicht gestattet.

This page is intentionally left blank for the purpose of submitting administrative information that is required by regulations promulgated by various countries.

BAYER AG

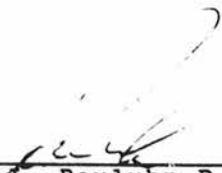
BAYER AG

BAYER AG

GOOD LABORATORY PRACTICE STATEMENT

This study conforms to the OECD Principles of Good Laboratory Practice (GLP) [German version published in: Bundesanzeiger No. 42a (March 2, 1983) and ChemG (1990), respectively].

The study director Dr. J. Pauluhn assures, that the methods and experimental results correctly reflect the standard operation procedures and raw data.



Dr. J. Pauluhn D.A.B.T.
Fachtoxikologe DGPT
Study Director

Date: EP 122, 1992

BAYER AG

BAYER AG

1. INHALTSVERZEICHNIS

1. INHALTSVERZEICHNIS..... 4

2. STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT..... 6

3. SIGNATURES..... 7

4. ZUSAMMENFASSUNG..... 8

5. EINLEITUNG..... 10

6. VERANTWORTLICHKEITEN..... 11

7. MATERIAL UND METHODEN..... 12

7.1. Prüfsubstanz..... 12

7.2. Prüfsystem und Haltungsbedingungen..... 14

7.3. Guidelines..... 16

7.4. Vorversuche zur Konzentrationsfindung..... 17

7.5. Prüfungsdesign..... 17

7.6. Expositionstechnik..... 18

7.7. Challenge/Technische Details..... 18

7.8. Inhalationskammertemperatur und -luftfeuchte..... 20

7.9. Analytik der Testatmosphäre..... 21

7.10. Partikelcharakterisierung in der Testatmosphäre..... 21

7.11. Probenahme..... 24

7.12. Stabilität der Aerosol-Testatmosphäre..... 25

7.13. Körpergewichte und Nachbeobachtungszeit..... 25

7.14. Klinische Symptome..... 25

7.15. Lungenfunktionsprüfungen..... 26

7.16. Sektion..... 29

7.17. Histologische Untersuchungen..... 30

7.17.1. Histologische Technik..... 30

7.18. Statistik / Biometrie..... 30

7.18.1. Körpergewichte..... 30

7.18.2. Sektionsbefunde..... 30

7.18.3. Histopathologische Untersuchungen..... 31

7.18.4. Lungengewichte..... 31

7.18.5. One-Way-ANOVA..... 32

7.18.6. Lungenfunktionsprüfungen..... 32

7.18.7. Partikelanalytik..... 32

7.18.8. Randomisierung..... 32

7.19. Wiedergabe der Rohdaten..... 33

7.20. Archivierung der Prüfungsunterlagen..... 33

8. ERGEBNISSE 34

9. DISKUSSION UND BEWERTUNG..... 37

10. LEGENDE ZU DEN ABKÜRZUNGEN IN DEN TABELLEN..... 39

11. LITERATUR..... 40

12. ANHANG.....43
Analytische Konzentrationen - DESMODUR VP PU 1806-Challenge.43
Partikelcharakterisierung - DESMODUR VP PU 1806-Challenge...44
Monitoring - DESMODUR VP PU 1806-Challenge.....48
Randomliste.....49
Körpergewichte / body weights.....50
Körpergewichte - Graphische Darstellungen.....56
Lungengewichte.....57
Körpergewichte - Sektionszeitpunkt.....60
Atmungsmuster - DESMODUR VP PU 1806-Challenge.....62
Lungenfunktionsdaten / Immediate.....64
Lungenfunktionsdaten / Delayed.....117
Sektionsbefunde.....146
Histopathologische Untersuchungen.....147
Futterspezifikation.....147
Futterspezifikation.....181
Wasserspezifikation.....183
DESMODUR VP PU 1806-Spezifikation.....184
Berichtsende.....187

BAYER AG
BAYER AG
BAYER AG

2. STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT

Study-No.: T6039897

Compound: DESMODUR VP PU 1806

The study was inspected by Quality Assurance on the dates given below. The results of the checks and the inspections are conveyed in writing to the study director and, if necessary, also to the head of the institute, or other persons affected.

Date of check/inspection	Date of issue of inspection report
Feb. 08, 1991 (study plan)	Feb. 08, 1991
Feb. 08, 1991	Feb. 13, 1991
Feb. 26, 1991	Feb. 26, 1991
Mar. 01, 1991	Mar. 01, 1991

BAYER AG

This report was audited by QAU. All methods and data correctly reflect the methods applied and raw data. Pulmonary function data were checked at random.

Quality Assurance / GLP
Bayer AG, 5600 Wuppertal 1

Date: April 21, 1992

Responsible:


Dr. H. Lehn

BAYER

3. SIGNATURES

Study director:



Dr. J. Pauluhn

Director of Institute:



Dr. L. Machemer

BAYER AG

BAYER AG

4. ZUSAMMENFASSUNG

Mit DESMODUR VP PU 1806 erfolgten Untersuchungen zur orientierenden Lungensensibilisierung an Meerschweinchen des Stammes Pirbright - White - Dunkin - Hartley (BOR:DHPW).

Versuchsdurchführung:

Es wurden 8 weibliche Meerschweinchen pro Gruppe dreimalig intradermal induziert (Applikation einer 5%igen Lösung in Kerosen am Tag 0, 2 und 4, jeweils 2mal 50 µl). 8 weiblichen Kontrolltieren wurde die Vehikelsubstanz Kerosen unter identischen Bedingungen appliziert.

Nach einer etwa 2-wöchigen Nachbeobachtungszeit (Tag 21 bis 24) erfolgte ein DESMODUR VP PU 1806 - Challenge (mittlere Konzentration 3.3 mg DESMODUR VP PU 1806/m³ Luft).

Während und nach der jeweiligen Challengeexposition (Dauer: ca. 30 Minuten) wurden Reaktionen vom Soforttyp durch die Messung der Atemfrequenz, des Atemzugvolumens, des Atemminutenvolumens, der Inspirations- und der Expirationszeit sowie des Peak Expiratory Flow bei allen Tieren gemessen. Danach erfolgte die Messung der Atemfrequenz über etwa 20 Stunden, um auch verzögert auftretende Reaktionen quantitativ erfassen zu können. Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurden alle Meerschweinchen getötet. Das Gewicht der entbluteten Lunge wurde bestimmt. Die Lunge und Trachea wurden histologisch untersucht.

Prüfungsergebnisse:

Nach dem DESMODUR VP PU 1806-Challenge wurden keine spezifischen Atmungsreaktionen festgestellt, die auf ein lungensensibilisierendes Potential von DESMODUR VP PU 1806 hindeuten würden. Einzelne Tiere zeigten jedoch eine Zunahme des Atemzugvolumens und eine Abnahme der Atemfrequenz, verbunden mit einer Zunahme der Inspirationszeit. Diese Befunde werden in einem Kausalzusammenhang mit einer Irritation der Lungenperipherie (Auslösung des Paintal-Reflexes) gesehen, da in etwa vergleichbare Effekte sowohl bei den Kontrollen als auch bei den DESMODUR VP PU 1806-induzierten Tieren festgestellt wurden. Hinweise auf verzögert auftretende Atmungsreaktionen zeigten sich nicht.

Die Analyse der Lungengewichte ergab bei den Tieren der DESMODUR VP PU 1806 - Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung des absoluten und relativen Lungengewichtes. Die histopathologische Untersuchung von Trachea und Lunge ließ jedoch bei den Tieren der DESMODUR VP PU 1806-induktionsgruppe keine statistisch signifikante Erhöhung an eosinophilen Granulocyten in der Submucosa erkennen. Toxikologisch

bedeutsame Reaktionen, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit immunologischen Reaktionen zu sehen wären, lagen demnach nicht vor.

Bewertung:

Die Untersuchungen lassen demnach die Schlußfolgerung zu, daß ein respirables DESMODUR VP PU 1806-Aerosol an DESMODUR VP PU 1806 - induzierten Tieren keine Effekte hervorruft, die als indikativ für ein lungensensibilisierendes Potential anzusehen sind. Die erhobenen Befunde deuten vielmehr darauf hin, daß das Prüfmusteraerosol ein starkes atemtraktreizendes Potential aufweist.

BAYER AG

BAYER AG

BAYER AG

5. EINLEITUNG

In dieser orientierenden Lungensensibilisierungsstudie wurden Meerschweinchen des Stammes BOR:DHPW intradermal mit DESMODUR VP PU 1806 induziert. Nach einer mindestens 2 Wochen andauernden expositionsfreien Nachbeobachtungszeit wurde in der 3. Nachbeobachtungswoche eine etwa 30 Minuten andauernde Challengeexposition mit dem Hapten DESMODUR VP PU 1806 durchgeführt.

Diese orientierenden Untersuchungen erfolgten zur Abschätzung des lungensensibilisierenden Potentials nach intradermaler Induktion und inhalativem Challenge. Eigene Erfahrungen mit diesem Versuchsmodell und neuere Publikationen belegen (BOTHAM et al., 1989; PAULUHN und EBEN, 1991), daß nach intradermaler Induktion deutlich höhere Anti-IgG1 - Antikörpertiter als nach inhalativer Induktion gebildet werden. Die intradermale Induktion ermöglicht demnach die Abschätzung einer lungensensibilisierenden Wirkung im Sinne eines orientierenden Potentialtests. Quantitative Aussagen lassen sich jedoch aus diesem Testmodell nicht ableiten. Wird die letztere Zielsetzung verfolgt, so ist eine inhalative Induktion erforderlich.

Diese Prüfung erfolgte zum unten spezifizierten Zeitpunkt im Institut für Toxikologie, Landwirtschaft, des Fachbereiches Toxikologie der BAYER AG, 5600 Wuppertal-Elberfeld, Friedrich-Ebert-Straße 217-333.

Studien Nr.: T 6039897

Induktionsphase: 04.02.91 - 08.02.91
Challenge: 25.02.91-28.02.91
Sektion: 01.03.91

Hapten: DESMODUR VP PU 1806, im Bericht auch als 'MDI' bezeichnet

BAYER

6. VERANTWORTLICHKEITEN

Institutsleiter Toxikologie/Landwirtschaft: ... Dr. L. Machemer
Abteilungsleiter: Dr. J. Pauluhn
Prüfleiter: Dr. J. Pauluhn
Biometrie/Softwareentwicklung: Dr. J. Pauluhn
Analytik/Inhalation: Dr. W. Rüngeler
Prüfmusterbereitstellung: Dr. Pilger
Prüfmuster-Analytik (Identität, Stabilität): ... Dr. Kausler
Überwachung der Futterspezifikationen: Dr. G. Meister
Luft-Konditionierung, -Reinigung: ... Dipl. Ing. G. Strietholt
Klimatechnik: Dipl. Ing. G. Strietholt
Archivierung der Prüfungsdaten: .. Dr. E. A. Löbbecke
Sektion: Dr. E. Sander
Histopathologische Untersuchung: Prof. Dr. U. Mohr*)
Qualitätssicherung: Dr. H. Lehn
Qualitätssicherung/Inspektionen: Dr. H.-P. Schulz
Qualitätssicherung/Berichtsprüfung: W. Baum

*) Hochschule Hannover

7. MATERIAL UND METHODEN

7.1. Prüfsubstanz

Prüfmuster: DESMODUR VP PU 1806

Synonyme: Diphenylmethandiisocyanat-4,4';
4,4'-Diphenylmethandiisocyanat;
Benzene,1,1'-Methylenbis(isocyanato)-;
MDI-Isomergemisch

Zusammensetzung: 2,2'-MDI 0.20%
2,4'-MDI 51.20%
4,4'-MDI 48.30%

Partie-Nr.: 001326 F 072

Proben-Nr.: 180532/90

Hersteller: BAYER AG, Leverkusen

Herstelldatum: 14.02.1990

Stabilität: war über die Dauer der Prüfung
gewährleistet

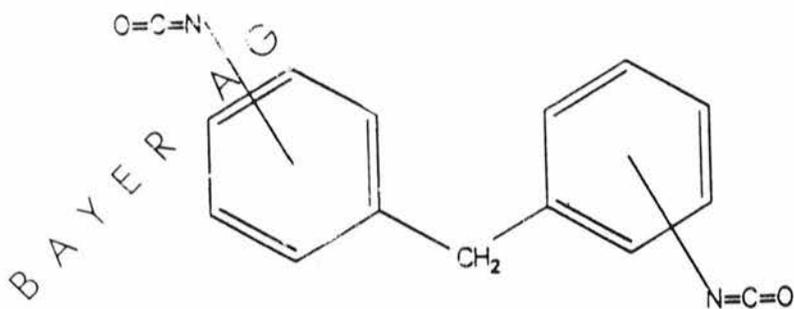
Lagerung: Raumtemperatur / Lichtausschluss
(unter Stickstoff)

Einsatzgebiet: Chemikalie

Aussehen/Raumtemperatur: rotbraune Flüssigkeit

CAS-Nr.: 26447-40-5

Strukturformel:



Summenformel: $C_{15}H_{10}N_2O_2$

Molmasse: 250.3 g/mol

Schmelzpunkt: 12 - 25 °C
Siedepunkt: ab 230 °C
Spezifisches Gewicht: 1.21 g/cm³ (bei 20 °C)
Dampfdruck/Dampfsättigungskonzentration: s. folgende Extrapolationstabelle

MDI - Dampfdruckberechnung

°C	Dampfdruck (kPa)	Sättigungskonz. (mg/m ³ Luft)
10	.12590E-06	.13384E-01
20	.47638E-06	.48916E-01
30	.16511E-05	.16394
40	.52857E-05	.50809
50	.15746E-04	1.4667
60	.43930E-04	3.9693
70	.11545E-03	10.127
80	.28725E-03	24.484
90	.67971E-03	56.340
100	.15358E-02	123.89
110	.33256E-02	261.27
120	.69237E-02	530.11
130	.13900E-01	1037.8
140	.26978E-01	1965.6
150	.50748E-01	3610.0

Parameter der August'schen Formel ($\lg(P) = A + B/T$):

A = 8.0366

B = -4797.2

Dimensionen - Druck: atm, T: Kelvin (K)

Korrelationskoeffizient (r) = -.9832

Siedepunkt (extrapoliert) = 587.8 K = 314.6 Grad Cel.

Verdampfungsenthalpie = 91840.4 J/mol

DvH/Tv (Trouton'sche Regel) = 156.2 J/(K*mol)

Molzahl (n) = 1.70

Die Berechnung zeigt, daß DESMODUR VP PU 1806 in der Dampfphase offensichtlich als Dimer vorliegt. Da diese Prüfung mit dem Aerosol durchgeführt wurde und der Dampfdruck bei Raumtemperatur für diesen Prüfungstyp unbedeutend ist, wurde der Dampfdruck nicht weiter berücksichtigt.

Die Berechnung des Sättigungsdampfdruckes erfolgte nach den Gesetzen der Gleichgewichtsthermodynamik mit Hilfe eines FORTRAN 77 - Programmes auf einem HP 3000 Computer. *)

*) Software-Erstellung und Validierung: Dr. J. Pauluhn.

Lösungsmittel/Vehikel:

Vehikel-1: Kerosen purum
Hesteller: Fluka Chemikalien: Nr. 60710
Analysen-Nr.: 297632790

Vorversuche zur Stabilität haben ergeben, daß DESMODUR VP PU 1806 (5%ig) in Kerosen sich als stabil erwies.

7.2. Prüfsystem und Haltungsbedingungen

Spezies und Speziesbegründung:

Die Prüfung wurde mit weiblichen Meerschweinchen - einer für Lungensensibilisierungsstudien empfohlenen Tierspezies - durchgeführt. Diese Untersuchungen erfolgten mit weiblichen Meerschweinchen, da dieses Geschlecht eine relativ zu männlichen Tieren geringere Körpergewichtszunahme aufweist. Lungenfunktionsprüfungen in Ganzkörperplethysmographen waren bei größeren männlichen Meerschweinchen mit technischen Schwierigkeiten verbunden.

Es wurden junge adulte gesunde Auszucht - Meerschweinchen des Stammes BOR:DHPW (Pirbright - White - Dunkin - Hartley) der Versuchstierzucht Winkelmann, Borchen, Kreis Paderborn, eingesetzt. Tiere dieses Stammes werden bei der BAYER AG seit Jahren für toxikologische Prüfungen verwendet. Historische Daten zu Physiologie und Spontanalterationen liegen vor. Der Gesundheitsstatus der Zucht wird routinemäßig stichprobenweise auf die wichtigsten spezifischen Infektionserreger untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden aufbewahrt.

Eingewöhnung:

Nach dem Tiereingang wurden die Tiere bis zum Behandlungsbeginn mindestens 1 Woche lang an die Tierraumbedingungen adaptiert [Anlieferung am: 28.01.91; Eingangs-Nr.: 78080].

Identifizierung der Tiere:

Die Identifizierung der Meerschweinchen erfolgte sowohl durch individuelle Farbkennzeichnung als auch durch Käfigkennung.

Randomisierung:

Nach der Adaptationsphase wurden alle Tiere vor Prüfungsbeginn hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes untersucht und durch Randomisierung (s. Statistik) zufällig auf die Behandlungsgruppen verteilt.

Gesundheitsstatus:

Es wurden nur gesunde, symptomfreie Tiere für die Prüfung verwendet. Eine Vakzinierung oder Behandlung der Tiere mit Antiiinfektiva fand weder vor der Tieranlieferung noch während der Adaptationszeit oder Prüfungszeit statt. Die Weibchen waren nullipar und nicht trächtig.

Alter und Körpergewicht:

Das mittlere Anfangsgewicht der Tiere betrug etwa 250 g. Tiere dieser Gewichtsklasse sind etwa 1 bis 2 Monate alt.

Unterbringung der Tiere:

Während der Adaptations- wie auch Prüfungszeit wurden die Tiere konventionell in Makrolon®-Käfigen Typ IV (4 Tiere pro Käfig) (nach SPIEGEL, A., GÖNNERT, R., Zschr. Versuchstierkunde 1, 38 (1961) und MEISTER, G., Zschr. Versuchstierkunde 7, 144-153 (1965)) gehalten. Die Käfige (einschließlich Wasserflaschen) wurden mindestens einmal wöchentlich gewechselt.

Die Rechtsvorschriften für die Haltung von Versuchstieren (86/609 EWG) wurden berücksichtigt.

Einstreu:

Als Einstreumaterial wurde staubarmes Holzgranulat Typ S 8/15 verwendet (Lieferant: Ssniff - Spezialdiäten GmbH, D 4770 Soest). Das Holzgranulat wurde stichprobenweise auf Schadstoffe untersucht. Die Analysenbefunde ergaben keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung des Prüfungsziels.

Tierräume:

Alle Tiere dieser Prüfung befanden sich in einem Tierraum. Aus Kapazitätsgründen waren zeitweise Meerschweinchen aus anderen toxikologischen Prüfungen in demselben Tierraum untergebracht. Durch eine ausreichende räumliche Trennung (unterschiedliche Käfiggestelle), eine deutliche Käfigkennzeichnung und eine entsprechende Organisation der Arbeitsabläufe wurde eine Verwechslung von Tieren ausgeschlossen.

Klimabedingungen im Tierraum:

Das Klima wurde wie folgt eingestellt:

Raumtemperatur:	20 ± 2 °C
Luftfeuchtigkeit (relativ):	ca. 50 %
Hell-/Dunkelrhythmus:	12-stündig, von 6 bis 18 Uhr MEZ künstliche Beleuchtung
Beleuchtungsstärke:	ca. 14 Watt/m ² Grundfläche
Luftdurchsatz:	ca. 10-mal pro Stunde

Die Luftfeuchtigkeit und Temperatur in den Tierställen wurden kontinuierlich mit einem kalibrierten Thermohygrographen dokumentiert.

Gelegentliche Abweichungen von diesen Vorgaben, z.B. infolge Reinigung des Tierraumes, kamen vor. Sie hatten keinen erkennbaren Einfluß auf den Prüfungsablauf.

Reinigung, Desinfektion, Schädlingsbekämpfung:

Der Tierraum wurde mindestens einmal wöchentlich gereinigt und mit Zephirol desinfiziert. Dabei wurde eine Kontamination des Futters und der Kontakt mit Versuchstieren ausgeschlossen. Schädlingsbekämpfungen wurden in den Tierräumen nicht durchgeführt.

Ernährung:

Die Ernährung bestand aus einer fixed-formula - Standarddiät "Altromin® 3022 - Haltungsdiät für Meerschweinchen" (Hersteller: Altromin GmbH, Lage) und aus Leitungswasser (Tränkflaschen). Futter und Wasser standen zur ad-libitum-Aufnahme zur Verfügung. Als Futtergefäße dienten im Käfig integrierte Futterautomaten.

Die nutritive Zusammensetzung und der Schadstoffgehalt der Standarddiät wurden routinemäßig auf Veranlassung der Zentralstelle für Versuchstierfragen, BAYER AG, Wuppertal 1, stichprobenweise kontrolliert und analysiert.

Das Leitungswasser entsprach Trinkwasserqualität (Trinkwasser-Verordnung vom 5.12.90, Bundesgesetzblatt, Teil I, Seite 2600). Ergebnisse der Analysen des Futters und Wassers werden bei der BAYER AG aufbewahrt. Die vorliegenden Daten ergaben keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung des Versuchsziels.

Zur Tränkung wurden ca. 700 ml fassende Polycarbonatflaschen (nach SPIEGEL, A., GÖNNERT, R., Zschr. Versuchstierkunde 1, 38 (1961) und MEISTER, G., Zschr. Versuchstierkunde 7, 144-153 (1965)) verwendet.

7.3. Guidelines

Die expositionstechnischen Kriterien der OECD - Richtlinie No. 403 sowie die entsprechende EG-Richtlinie wurden erfüllt, soweit sie für diesen Prüfungstyp relevant sind. Hinsichtlich der Messtechnik wurden allgemeine Empfehlungen (ASTM E 981-84; ALARIE, 1973) und wesentliche Interpretationsguidelines (GROSS und VOCCI, 1988) berücksichtigt.

Die beschriebenen Verfahrensweisen wurden an publizierten Methoden angelehnt (KAROL et al. 1985; KAROL et al. 1978; DeCEAURRIZ et al. 1987; BARROW et al. 1977, BOTHAM et al., 1988; BOTHAM et al., 1989; PAULUHN et al., 1991).

Spezifische, international harmonisierte Testguidelines für Untersuchungen zum lungensensibilisierenden Potential im Tiermodell liegen zur Zeit noch nicht vor.

7.4. Vorversuche zur Konzentrationsfindung

Mit einem MDI-Aerosol wurden Untersuchungen zum orientierenden sensorischen Reizpotential am Meerschweinchen durchgeführt (PAULUHN, 1991). Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

MDI:

Ein als respirabel anzusehendes MDI - Aerosol (Aerosolmasse mit einem aerodynamischen Durchmesser $\leq 3 \mu\text{m}$: 100%) induzierte ab einer Konzentration von etwa 20 mg MDI/m^3 Luft konzentrationsabhängige Atmungsveränderungen, die auf eine Irritation der Lungenperipherie hinwiesen. Die der maximal untersuchten Konzentration von 38 mg/m^3 Luft exponierten Tiere wiesen heftige Atmungsreaktionen auf, und zwar eine deutliche Zunahme des Atemzugvolumens und eine marginale Abnahme der Atmungsfrequenz, die ihrerseits in einem Kausalzusammenhang mit einer Zunahme der Inspirationszeit gesehen wird.

20 mg MDI/m^3 Luft wurden als maximale Challengekonzentration für Untersuchungen zur pulmonären Hypersensitivität angesehen.

7.5. Prüfungsdesign

Intradermale Induktion

Neuere Publikationen weisen auf ein vereinfachtes Testmodell zur Untersuchung zum lungensensibilisierenden Potential von Haptenen am Meerschweinchen hin (BOTHAM et al., 1989; PAULUHN und EBEN, 1991). Entsprechend erfolgte eine intradermale Induktion mit dem DESMODUR VP PU 1806 (3malige intradermale Applikation von jeweils 2mal $50 \mu\text{l}$ einer 5%igen*) Lösung, des DESMODUR VP PU 1806 in Kerosen; Applikation an der Flanke mit den folgenden Lokalisationen: Montag (Tag 0): cranial, Mittwoch: thoracal, Freitag: caudal). Den Kontrolltieren wurde das Lösungsmittel unter identischen Bedingungen appliziert.

Die Stabilität des DESMODUR VP PU 1806 im Vehikel wurde analytisch (s. Punkt 7.9) verifiziert. Hinweise auf eine Instabilität zeigten sich nicht.

Nach einer etwa 2-wöchigen Nachbeobachtungszeit erfolgte ein DESMODUR VP PU 1806 - Challenge.

*) Alle Konzentrationsangaben in G/V

Gruppenzuordnung/Termine:

Induktion: Tag 0,2,4 / intradermal DESMODUR VP PU 1806

Challenge: Expos.: ca. 30 Minuten / Tag 21-24

Tag	21	Kontrolle	/	ca. 3.1 mg MDI/m ³
"	23	Kontrolle	/	3.0 "
"	22	DESMODUR	/	3.0 "
"	24	DESMODUR	/	4.5 "

DESMODUR = DESMODUR VP PU 1806

Lungenfunktionsprüfungen sind aus technischen Gründen nur an jeweils 4 Tieren simultan möglich. In den jeweiligen Tabellen bzw. graphischen Darstellungen werden jeweils die ersten 4 Tiere einer Gruppe, bestehend aus 8 Tieren, als Untergruppe 'a', die zweiten 4 Tiere als Untergruppe 'b' bezeichnet.

7.6. Expositionstechnik

Expositionsart:

Die Tiere waren dem DESMODUR VP PU 1806-Prüfmusteraerosol unter dynamischen Expositionsbedingungen in Expositionsrohren (Material: Plexiglas) exponiert. Die Expositionsart entsprach somit einer Kopf-Nasen-Exposition.

Vehikel:

Das Prüfmuster wurde aufgrund seiner geringen Flüchtigkeit bei Raumtemperatur als Aerosol untersucht. Zur Herstellung der Aerosol - Testatmosphäre wurde aufgrund der chemischen Reaktivität des Produktes keine Vehikelsubstanz verwendet.

Das Kondensationsaerosol des DESMODUR VP PU 1806 wurde unter dynamischen Bedingungen in eine zylindrische Inhalationskammer (BARROW et al., 1977) geleitet. Die aus PVC hergestellte Inhalationskammer wies die folgenden Abmessungen auf: $\varnothing = 11.5$ cm, Länge = 25.5 cm (Volumen: ca. 2.6 Liter). Der Aufbau der Inhalationskammer ist in der Abbildung 1 schematisch dargestellt.

7.7. Challenge/Technische Details

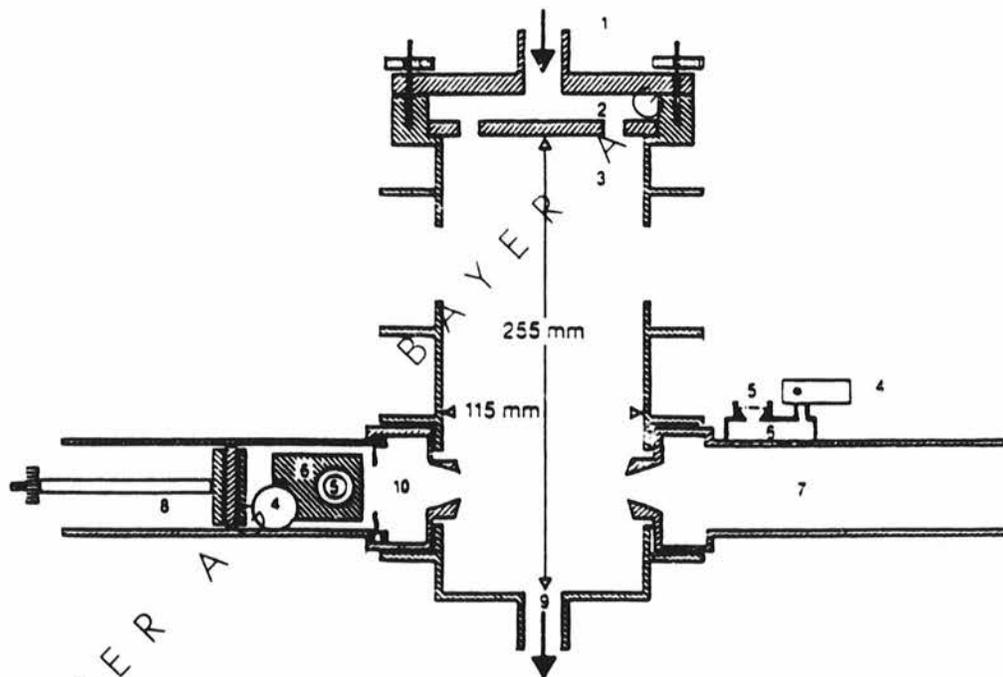
Generierung der Challengeatmosphäre:

Um eine für die Testspezies maximale Respirabilität und eine möglichst monodisperse Aerosolverteilung zu gewährleisten, wurde das DESMODUR VP PU 1806-Aerosol wie folgt generiert: Das Prüfmuster wurde unter einem Stickstofffluß von etwa 0.5 l/Minute im thermostatisierten Ölbad auf ca. 130 °C erwärmt.

Der Stickstoff wurde mittels einer Glasleitung durch das Prüfmuster geleitet. Vor der etwa 45 cm langen Heizstrecke (Außentemperatur ca. 180 bis 200 °C) wurden 4 bis 5 l konditionierte Luft als Primärluft zugemischt. Orientierende Temperaturmessungen im Inneren der Heizstrecke unter diesen Bedingungen eine Temperatur von ca. 150 bis 170 °C. Die Kondensation des Dampfes erfolgte über eine Kondensationsstrecke von etwa 115 cm. Die Glasleitungen wiesen einen Durchmesser von etwa 2.5 cm auf. Der Aufbau des Aerosolgenerators erfolgte in Anlehnung an RAPAPORT und WEINSTOCK (1955).

Während der Adaptations- und Recoveryphase waren die Tiere der o.g. Primärluft, während der Challengephase Primärluft und Stickstoff exponiert. Die mittlere nominale Sauerstoffkonzentration betrug etwa 18%.

Abbildung 1: Inhalationskammer / DESMODUR VP PU 1806-Challenge



1. Zuführung des Aerosols
2. Prallplatte
3. Inhalationskammer (Volumen: 2.6 l)
4. Differentialdruckaufnehmer
5. Siebe mit Lochplatte
6. Perforierte Abdeckung
7. Expositionsröhre (umgebaut als Ganzkörperplethysmograph)
8. Luftdichter Stempel
9. Abluftsystem mit Flußmesser
10. Doppelmembran zur Trennung von Kopf- und Thoraxraum

Luftaustausch:

Die Generierungsbedingungen des Aerosols gewährleisteten somit mindestens einen etwa 100fachen Luftaustausch pro Stunde. Unter diesen Prüfungsbedingungen wird die Gleichgewichtseinstellung ('steady-state') in maximal 2 Minuten Betriebsdauer erreicht ($t_{95\%} = 3 \cdot \text{Kammervol.} / \text{Luftfluß}$; McFARLAND, 1976). Unter den Bedingungen dieser Untersuchung wurde das Verhältnis zwischen u- und Abluft so gewählt, daß sich im Expositionssystem ein geringgradiger Überdruck ausbilden konnte. Die Inhalationskammern wurden in Abzügen betrieben.

Konditionierung der Druckluft:

Die Druckluft wurde mit zwei parallel geschalteten Boge-Kompressoren vom Typ SB 270/15/350D erzeugt. Die Druckluft wurde durch einen nachgeschalteten VIA-Drucklufttrockner vom Typ A 110 vollautomatisch konditioniert, d.h. von Wasser, Staub und Öl befreit. Der Betriebs-Regeldruck der Kompressoren beträgt 8 bis 10 bar (800 bis 1000 kPa). Der Arbeitsdruck wurde jeweils über Reduzierventile eingestellt.

Luftflüsse:

Während der Exposition wurden die Luftflüsse kontinuierlich überwacht und gegebenenfalls auf die nominalen Vorgaben nachjustiert. Luftflüsse wurden generell mit kalibrierten Strömungsmessern der Firma Rota (= Rotameter) gemessen. Die kalibrierten Rotameter wurden punktuell oder bei unplausiblen Meßergebnissen mit einem digitalen Strömungsmesser (Hewlett Packard Optiflow 520) überprüft.

Abluft:

Die Abluft wurde über Waschflaschen mit einer wäßrigen 10%igen NaOH-Lösung gereinigt.

7.8 Inhalationskammertemperatur und -luftfeuchte

Während der Challengephase wurde die Temperatur mit einem Thermometer gemessen. Aufgrund der chemischen Reaktivität des Prüfmusters erfolgte keine Luftfeuchtemessung.

Die folgenden Temperatur- und Luftfeuchtwerte (Erfahrungsdaten; PAULUHN, 1986) werden somit für die Challengephase als repräsentativ angesehen:

Temperatur ca. 25 °C
Rel. Luftfeuchte ca. 14 % (Erfahrungsdaten)

Die Inhalationskammertemperatur lag in dem von der OECD - Richtlinie tolerierten Bereich. Beim DESMODUR VP PU 1806-Challenge wurde die relative Luftfeuchte bewußt so niedrig wie technisch möglich eingestellt, um Hydrolysereaktionen des DESMODUR VP PU 1806 in der Testatmosphäre zu minimieren bzw. ausschließen zu können.

7.9. Analytik der Testatmosphäre

Die nominale Konzentration konnte aus technischen Gründen nicht berechnet werden.

Zur Absorption aus der Luft wurde das DESMODUR VP PU 1806 - Aerosol durch 2 hintereinandergeschaltete Glasröhrchen, die Glasfaserwatte und eine mit Nitroreagenzlösung imprägnierte Glasmehlschicht enthielten, geleitet. Dabei entsteht ein Harnstoffderivat, das mit Hilfe der HPLC - Technik charakterisiert werden konnte. Die Methodik der analytischen Bestimmung wurde getrennt berichtet (RÜNGELER, 1991). Das angesaugte Luftvolumen pro Analyse betrug 50 bis 65 l. Die Abnahmerate betrug im Mittel etwa 1 l/Minute.

Die Luftproben für die analytischen Bestimmungen wurden der Testatmosphäre im Atmungsbereich der Meerschweinchen entnommen, und zwar vor dem Challengebeginn und nach dem Challengeende. Aus technischen Gründen war eine Probenahme während der Challengeexposition nicht möglich.

Alle im weiteren angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf mg DESMODUR VP PU 1806/m³ Luft.

7.10. Partikelcharakterisierung in der Testatmosphäre

Die Probenahme für die Analyse der Partikelverteilung erfolgte ebenfalls im unmittelbaren Atmungsbereich der Versuchstiere.

Die Aerosol-Partikelanalysen erfolgten mit einem Aerodynamic Particle Sizer mit Laser-Velocimeter (TSI-APS 3300). Das APS 3300 - Meßgerät wurde mit zwei Verdünnungsstufen betrieben (TSI Model 3302). Technische Details dieses Meß- und Verdünnungssystems wurden von REMIARZ und JOHNSON (1984) beschrieben.

Eichung: Das TSI-Gerät wird in regelmäßigen Zeitabständen von der Firma TSI, Aachen, gewartet und kalibriert. Die Methode der Kalibrierung wurde publiziert (TSI, 1986). Das TSI-Gerät wird aufgrund seines hohen Auflösungsvermögens für kleinere

Partikel im toxikologisch relevanten Größenbereich (etwa 0.5 bis 3 µm aerodynamischer Durchmesser) bevorzugt eingesetzt.

Die Berechnung der Parameter der Aerosolverteilung erfolgte auf einem IBM-PC, Fachbereich Toxikologie, BAYER AG.

Der Berechnung liegen die folgenden Prinzipien zugrunde:

TSI-Laser-Velocimeter:

Die die numerische Aerosolverteilung eindeutig charakterisierenden Parameter MMAD und GSD wurden aus der probit-transformierten numerischen kumulativen Häufigkeitsverteilung (y) und den logarithmierten ECD's (effective cut-off Durchmesser) (x) der individuellen Meßkanäle des APS 3300 durch lineare Regression ermittelt.

Die Umrechnung des MMAD (TSI-Gerät) in den MMAD wurde nach der folgenden Gleichung vorgenommen:

$$\ln(\text{MMAD}) = \ln(\text{NMAD} \cdot \text{Dichte}) + 3(\ln(\text{GSD}))^2$$

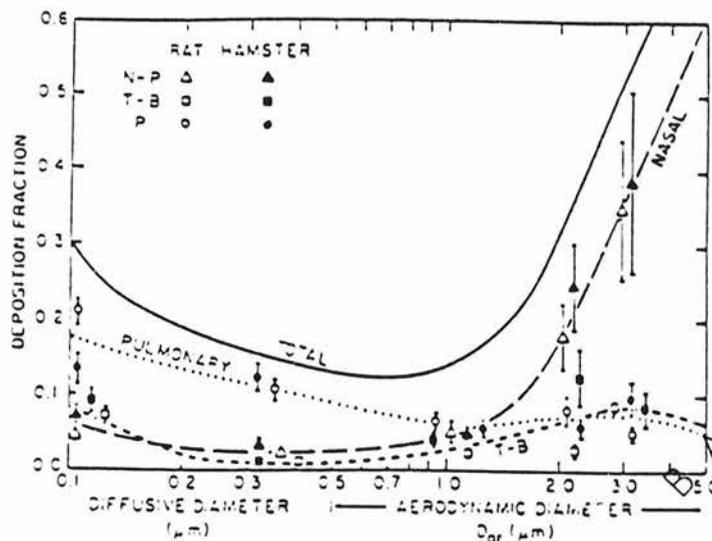
Die geometrische Standardabweichung (GSD) wurde aus der Regressionsgeraden berechnet: Percentil 84 / Percentil 50.

Eine monomodale log-normale Partikelverteilung wird durch den MMAD bzw. NMAD sowie durch die GSD eindeutig beschrieben. Der Beweis, daß eine monomodale Partikelverteilung vorliegt, wird aus der graphischen Gegenüberstellung der log-normalen Häufigkeitsverteilung und der probittransformierten kumulativen Häufigkeitsverteilung erbracht.

Als Parameter der Partikelverteilung wurden somit berechnet: der MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter), der NMAD (Number Median Aerodynamic Diameter) und die geometrische Standardabweichung (GSD). Die Algorithmen für die Berechnungen wurden entsprechenden Nachschlagewerken für Aerosolphysik entnommen (DENNIS, 1976; MARPLE und RUBOW, 1980) und erwiesen sich generell als anwendbar (PAULUHN, 1988).

Als alveolengängige Masse wurde der relative Massenanteil angesehen, der einen aerodynamischen Durchmesser ≤ 3 µm aufweist. Aus der folgenden Abbildung 2 ist ersichtlich, daß die vorliegende Partikelgrößenverteilung (Einzeldaten s. Anhang) adäquat ist, alle wesentlichen potentiellen Targetstrukturen des Respirationstraktes von Laboratoriumstieren zu exponieren (s. auch RAABE, 1982; SNIPES, 1989).

Abbildung 2: Respirabilität von Aerosolen (nach RAABE, 1982)



Berechnung der Partikelkonzentration:

Für diese exemplarisch durchgeführte Berechnung wurde ein Number Median Aerodynamic Diameter (NMAD) von 0.9 μm verwendet.

Für die DESMODUR VP PU 1806-Partikeldichte wurde die Dichte = 1.21 g/ml eingesetzt.

Berechnung des Partikelvolumens:

$$\begin{aligned} \text{Gleichung: } & 4/3 \cdot \pi \cdot r^3; r = 0.45 \cdot 10^{-4} \text{ cm (r = NMAD/2)} \\ & = 4/3 \cdot \pi \cdot (0.45 \cdot 10^{-4})^3 \\ \text{Partikelvolumen} & = 0.38 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^3 \end{aligned}$$

Berechnung der Partikelmasse:

$$\begin{aligned} \text{Gleichung: } & \text{Volumen} \cdot \text{Dichte}; \text{ Dichte} = 1.21 \cdot 10^3 \text{ mg/cm}^3 \\ & = 0.46 \cdot 10^{-9} \text{ mg/Partikel} \\ 1 \text{ mg/m}^3 & = 2.17 \cdot 10^9 \text{ Partikel/m}^3 \\ & = 2165 \text{ Partikel/cm}^3 \end{aligned}$$

Die Gegenüberstellung der mit der Nitroreagenztechnik integral erfaßten DESMODUR VP PU 1806-Dampf- und DESMODUR VP PU 1806-Aerosolatmosphäre mit der partikulären Masse zeigt, daß die berechnete und gemessene Partikelkonzentration größenordnungsmäßig und im Rahmen der geforderten Genauigkeit übereinstimmen und somit das DESMODUR VP PU 1806 in partikulärer Form vorliegt (Partikelmasse berechnet: 3.9 ± 1.5 mg/m³ Luft; Partikelmasse analytisch bestimmt: 3.3 ± 0.8 mg/m³ Luft).

7.11. Probenahme

Die Kalibrierung der Probenahmegeräte erfolgt nach den Empfehlungen der ACGIH (1978; Sektion I "Calibration of Air Sampling Instruments").

Die Aerosol-Generierungsbedingungen wurden so optimiert, daß die Partikel eine möglichst hohe Inhalierbarkeit für die Testspezies (RAABE, 1982; SNIPES 1989) aufweisen und anisokinetische Probenahmefehler vernachlässigbar sind, so daß auch bei unterschiedlichen Ansauggeometrien eine repräsentative Probenahme gewährleistet wird (ACGIH, 1978).

Die Berechnung der Toleranzgrenzen für den Radius des Ansaugrohres wurde wie folgt durchgeführt (ACGIH, 1978):

$$5 * \left(\frac{F * \tau}{4 * \pi} \right)^{1/3} \leq r_p \leq \left(\frac{F}{g * \tau * \pi} \right)^{1/2} / 5$$

F = Fluß = 17 bis 83 cm³/sec
 tau = Relaxationszeit = 1*10⁻⁸ sec (0.5 µm)
 = 1.7*10⁻⁴ sec (7.4 µm)
 g = Erdbeschleunigung = 980 cm/sec²
 r_p = Radius des Probenahmeröhrchens - cm

Eine Berechnung der Toleranzgrenzen für die Ansaugöffnung D_p ist im folgenden dargestellt (PAULUHN, 1988):

Isokinetische Probenahme - Toleranzgrenzen für Probenröhrchenöffnungen (D_p)

F _{0.5}	8:	0.09	<	D _p	<	20.4
	80:	0.19	<	D _p	<	64.5
F _{7.4}	8:	0.48	<	D _p	<	1.6
	80:	1.0	<	D _p	<	4.9

F = Flußextrema - ml/sec
 D_p = Innendurchmesser - Probenahmeröhrchen - cm
 F_{0.5} = unterer Partikeldurchmesser - µm
 F_{7.4} = oberer Partikeldurchmesser - µm

Die angegebenen Extrema für die Flußraten berücksichtigen alle Meßgeräte für analytische Bestimmungen. Eine repräsentative Probenahme ist somit auch unter anisokinetischen Probenahmebedingungen gewährleistet, wenn der Innendurchmesser der Öffnung des Ansaugrohres etwa D_p = 1.3 ± 0.3 cm beträgt.

Die verwendeten Analysenröhrchen wiesen Öffnungen mit einem Durchmesser von etwa 1 cm auf. Das Gerät zur Partikelanalytik wies eine Ansaugöffnung von etwa 1.5 cm auf. Die Ansaugöffnungen der verwendeten Probenahmegeräte erfüllen somit die geforderten Randbedingungen für eine repräsentative Probenahme der Testatmosphäre.

7.12. Stabilität der Aerosol-Testatmosphäre

Die Funktionsfähigkeit des Aerosol-Generierungssystems wurde während der Probenahmen für analytische Untersuchungen und während der Exposition der Tiere mit Hilfe eines Aerosol-photometers RAM-1 (MIE, Bedford, Massachusetts, USA) überprüft. Die Probenahme erfolgte kontinuierlich im Atmungsbereich der Meerschweinchen.

Diese Kammerüberwachung ermöglicht die globale Erfassung aller toxikologisch relevanten Funktionsparameter der Inhalationskammer (Zuluft, Abluft, Homogenität der Testatmosphäre, Stabilität der Testatmosphäre, Funktionsfähigkeit des Aerosol-Generierungssystems).

Ein repräsentatives Ergebnis des 'Monitorings' ist im Anhang wiedergegeben.

7.13. Körpergewichte und Nachbeobachtungszeit

Die Körpergewichte dieser Meerschweinchen wurde vor der 1. Applikation, am 3., 7. relativen Prüfungstag und wöchentlich danach erfasst. Am Sektionstag wurden die Tiere ebenfalls gewogen.

7.14. Klinische Symptome

Das Aussehen und das Verhalten wurde täglich individuell beurteilt. An den Wochenenden wurden die Meerschweinchen ebenfalls befundet.

Die Beurteilung in den Expositionsröhren erfolgt nur dann, wenn eindeutige Symptome (z.B. Krämpfe, abnorme Bewegungsabläufe, starke Atmungsbeschwerden) auftreten. Nach Expositionsende werden die Tiere vor allem hinsichtlich der folgenden Symptome beurteilt (wenn erforderlich in stündlichen Abständen):

- Aussehen der sichtbaren Schleimhäute von Augen und Respirationstrakt
- Allgemeiner Zustand der Schnauzenhaut und Ohrmuscheln, Zustand des Fells, Putz-Aktivitäten

- Atmung
- Kreislauf (soweit beurteilbar)
- Somatomotorik und Verhaltensmuster (einschließlich Tremor, Konvulsionen, Hypersalivation, Dyspnoe, Diarrhoe, Lethargie, Sedation und Coma).
- Zentralnervöse und autonome Symptome

Da eine Beurteilung dieser Symptome nur am sich frei bewegenden Tier in adäquater Art und Weise vorgenommen werden kann, erfolgt a priori keine spezifische Beurteilung der Meerschweinchen während der Exposition in Röhren.

7.15. Lungenfunktionsprüfungen

Reaktionen vom Sofort-Typ:

Die Messungen erfolgten am spontan atmenden wachen Meerschweinchen in umgebauten Kopf-Nase-Expositionsrohren (Ganzkörperplethysmographen). Die Tiere wurden für mindestens 10 Minuten an die Expositionsbedingungen adaptiert (die Tiere gelten als adaptiert, wenn die Atemfrequenz etwa 90 Atemzüge pro Minute beträgt).

Die Plethysmographen-Kopf-Nase-Expositionsrohren waren so konstruiert, daß eine unbehinderte Kopf-Nasen - Exposition stattfinden konnte. Der Plethysmographenteil der Expositionsrohre wurde mit 2 Latexringen und einer Distanzscheibe in der Halsregion des Tieres abgedichtet.

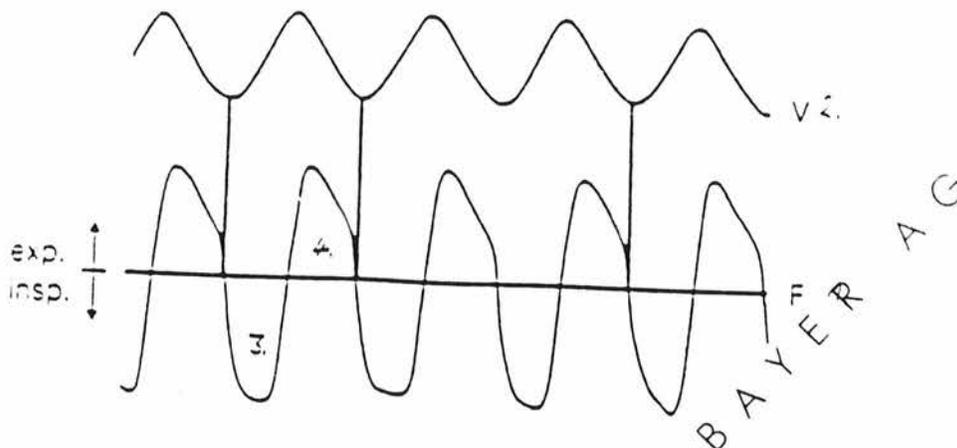
Nach der Adaptation der Tiere erfolgte eine etwa 10-minütige Messung der entsprechenden basalen Lungenfunktionsparameter.

Die folgenden Lungenfunktionsparameter wurden gemessen:

PEF	- Peak Expiratory Flow	[ml/Sekunde]
TV	- Atemzugvolumen	[ml]
RR	- Atemzüge pro Minute	
MV	- Atemminutenvolumen	[ml]
IT	- Inspirationszeit	[Sekunden]
ET	- Expirationszeit	[Sekunden]

Das Prinzip der Messung ist in der Abbildung 3 wiedergegeben.

Abbildung 3: Fluß-/Volumenmessung



1. Fluß-Signal
2. Integriertes Fluß-Signal (Volumen)
3. Inspiration
4. Expiration

Bei allen Messungen betrug die Integrationszeit 30 Sekunden.

Messung:

Die Lungenfunktionsprüfung sowie die Berechnung der entsprechenden Parameter erfolgten mit einem Computer der Firma BUXCO Electronics, CN, USA mit IBM-AT-Kopplung.

Die Lungenfunktionsprüfungen wurden in einem Fluß-Ganzkörperplethysmographen unter isothermen Bedingungen durchgeführt. Die Luftflüsse wurden über die Druckdifferenz, die durch 4 400-mesh Drahtnetze aufgebaut wurde, mit einem an der Plethysmographenwand befestigten Differentialdruckaufnehmer (MP45, ± 2 cm H₂O, Validyne, Northridge, CA, USA) gemessen. Die Funktionsfähigkeit des Plethysmographen, der Differentialdruckaufnehmer sowie die Kalibrierung des Fluß - Integrators wurde mittels einer 2.0 ml Kalibrierpumpe mit einer Frequenz von 150 Hüben/Minute vor jeder Messung überprüft. Die Frequenzabhängigkeit der Volumenkalibrierung wurde mit Hilfe dieser Kalibrierkolbenpumpe (Eigenentwicklung der BAYER AG) bei einer Frequenz von 50, 100, 150, 200 und 250 Hüben/Minute überprüft. Das Hubvolumen betrug ebenfalls 2.0 ml. Die Flußwiderstände (Siebe) wurden so adjustiert, daß adiabatische Volumenfehler zwischen 50 und 250 Hüben/Minute 10% nicht überschreiten.

Das Fluß- und Volumensignal wurde während der Messung für jedes Tier individuell auf dem Bildschirm des IBM-AT-Computers ausgegeben. Die Phasen- und Amplitudenüberprüfung wurde unter

Verwendung eines Oszillographen (Honeywell-UV-Schreiber Typ M12 - 150A) dokumentiert (s. Abbildung 3).

Auswertung:

Die o.g. Parameter wurden auf einer Floppy-Disc (IBM-AT) gespeichert und mit Hilfe eines HP-ADVANCE-LINK Programmes auf einen HP 3000 Rechner (Fachbereich-Toxikologie, BAYER AG) übertragen. Auf diesem Rechner werden die jeweiligen Parameter gemittelt und ausgedruckt. Die exakten Expositionszeiten (Luft, Hapten- Exposition und Recovery) sind ebenfalls in den Anhangstabellen wiedergegeben.

Reaktionen vom verzögert auftretenden Typ:

Unmittelbar nach Beendigung der "Recovery-Periode" wurden die Meerschweinchen in zylindrische Plethysmographen (innerer Durchmesser: 12 cm, Länge: 23.5 cm) plaziert. Auf dem Kammerboden befand sich Einstreumaterial (Holzspäne). Wasser und Futter stand den Tieren zur ad libitum Aufnahme zur Verfügung.

Die Messung wurde mit dem bereits beschriebenen Validyne Differentialdruckaufnehmer durchgeführt. Die Meßdauer betrug etwa 20 Stunden. Gemessen wurden die Differentialdruckschwankungen (s. Abb. 4) aus denen die Atemfrequenz errechnet wurde.

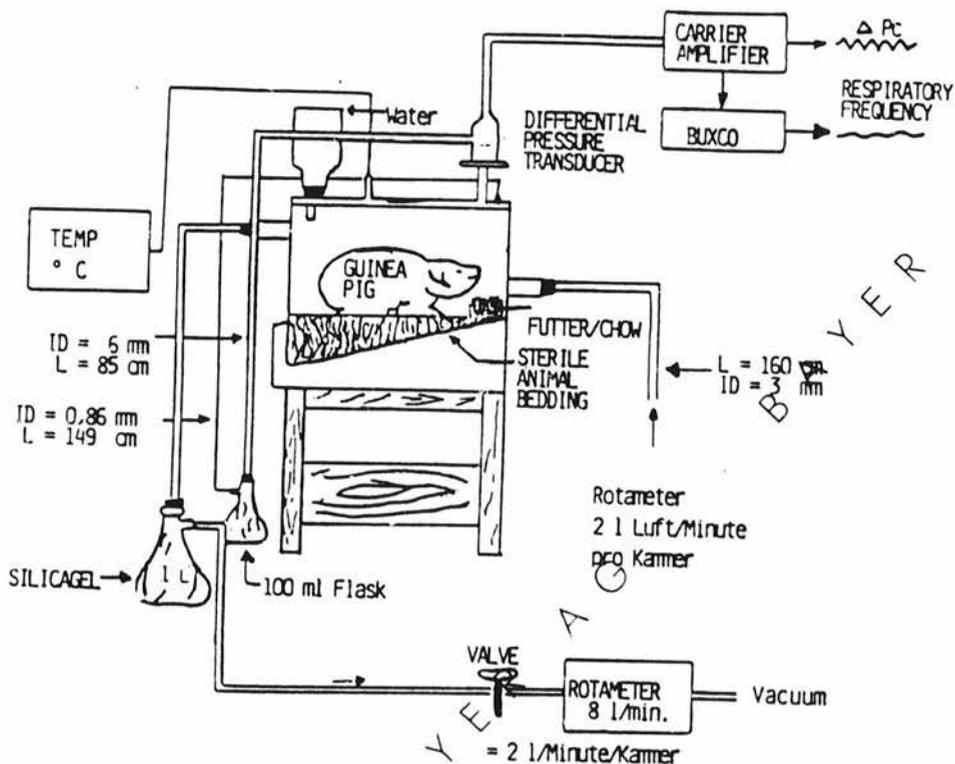
Die Integrationszeit betrug bei diesen Messungen 1 Minute. In den Tabellen und graphischen Darstellungen im Anhang wurden jeweils 5 Minuten zusammengefaßt (gemittelt).

In den Kammern erfolgte die Temperaturmessung mit einem ARUCOMP Thermofühler. Die Kammerinnentemperatur lag etwa zwischen 21 ± 1.5 °C. Die verwendeten Kammern waren doppelwandig und wurden durch Wasserkühlung mit Hilfe eines Laborthermostaten (Julabo UC - 5B/5) thermostatisiert.

Das Meßprinzip ist in der folgenden Abbildung 4 dargestellt.

BAYER AG

Abbildung 4: Prüfung auf verzögert auftretende Reaktionen (schematisiert)



Auswertung:

Die Analyse der über etwa 20 Stunden gemessenen Respirationsrate (RR) ergab einen Mittelwert von $RR = 90$, einfache Standardabweichung (s) von $s = 20$ (gerundet). Ein temporärer Anstieg der Respirationsrate von $90 + 2s$ wird als positive, der von $90 + 3s$ als stark positive Reaktion gewertet.

7.16. Sektion

Die Meerschweinchen wurden nach dem jeweils letzten Challenge durch Entbluten über die Bauchorta in tiefer Diethylethernarkose getötet und pathologisch-anatomisch untersucht. Alle von der Norm abweichenden Befunde wurden dokumentiert.

Das Gewicht der entbluteten Lunge wurde bestimmt.

7.17. Histologische Untersuchungen

Die Lunge wurde durch Instillation einer 5%igen wäßrigen gepufferten Formaldehydlösung vorfixiert (Stauungsdruck 20 cm Wassersäule für 5 Minuten, danach Ligatur der Trachea und Endfixation in 10%iger wäßriger gepufferter Formaldehyd-Lösung). Diese Fixationsart wird als adäquat angesehen, da bei der Perfusionsfixierung (via Gefäßsystem) eine direkte Bestimmung des Lungengewichts, ein sehr empfindlicher Parameter, nicht möglich ist. G

Die den Respirationstrakt betreffenden Fixationen erfolgten in Anlehnung an die von DUNGWORTH et al. (1985) beschriebenen Methoden.

7.17.1. Histologische Technik

Die in Formalin fixierte Lunge (einschließlich Trachea) wurde in Paraplast eingebettet. Die ca. 4 bis 7 µm dünnen Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin (HE) gefärbt. Die Herstellung der technischen Schnitte erfolgte bei der Firma EPS (U.K.) Ltd., Hereford, Großbritannien.

Die histopathologische Beurteilung des Organmaterials erfolgte in der Abteilung für experimentelle Pathologie, Prof. Dr. med. U. Mohr, Med. Hochschule Hannover.

7.18. Statistik / Biometrie

7.18.1. Körpergewichte

Von den Körpergewichten wurden die Mittelwerte und Standardabweichung berechnet. Die statistische Analyse erfolgte auf der Basis der Körpergewichtsdifferenzen mit Hilfe einer One-Way Varianzanalyse (ANOVA).

7.18.2. Sektionsbefunde

Häufiger auftretende Befunde am Respirationstrakt werden mit dem "Pairwise Fisher's Test" mit vorgezogenem R x C Chi-Quadrat - Test statistisch ausgewertet (HP 3000, Fachbereich Toxikologie, BAYER AG). Der Fisher-Test wird nur dann durchgeführt, wenn im RxC Chi - Square - Test ein Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt oder wenn ein Frequency - Wert von < 5 errechnet wird. Dieses Vorgehen erfolgte nach GAD und WEIL (1982). Bei der Berechnung des unilateralen p-Wertes wurde von einer symmetrischen Verteilung ausgegangen (p - unilateral = (p - bilateral)/2). B

Die Validierung der Software (Fisher- und RxC Chi-Square-Test) erfolgte durch Datensätze aus der Literatur (GAD und WEIL, 1982; Softwareentwicklung: Dr. J. Pauluhn). Die Berechnungen erfolgten auf einer HP 3000 Rechenanlage, Fachbereich Toxikologie, BAYER AG.

7.18.3. Histopathologische Untersuchungen

Die histopathologischen Befunde wurden mit dem "Pairwise Fisher's Test" (implementiert im P.L.A.C.E.S.-Histopathologie-System; Prof. Mohr, Medizinische Hochschule Hannover) statistisch ausgewertet. Alle Ergebnisse werden als Inzidenzen im Sinne einer stochastischen Auswertung analysiert und wiedergegeben.

Anmerkung:

Ein Effekt kann als graduierte Intensität direkt mit der Dosis korreliert werden. Bestimmte Effekte erlauben jedoch keine genaue Graduierung und können daher nur als 'existent' oder 'nicht existent' betrachtet werden. Derartige Effekte werden als gequantelte Effekte bezeichnet. Die toxische Wirkung einer Substanz kann sich in einer spezifischen Organschädigung (Targetorgan) manifestieren. Üblicherweise wird bei der statistischen Auswertung solcher Schädigungen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens (Inzidenz) und weniger die Intensität der Schädigung als Funktion der applizierten Dosis gesehen (WHO, 1978). Die erste Auswertungsform stellt die stochastische, die zweite die nicht-stochastische Analyse dar. Die Intensität eines Befundes ist bei histologischen Untersuchungen nicht zwangsläufig repräsentativ für den tatsächlichen Befund (peripheres Anschneiden, unterschiedliche Schnittebenen). Daher werden die histologischen Untersuchungsergebnisse - entsprechend internationaler Empfehlungen - vorzugsweise im Sinne einer stochastischen Auswertung analysiert und bewertet.

7.18.4. Lungengewichte

Von den Lungengewichten wurden berechnet: Median, arithmetischer Mittelwert und einfache Standardabweichung. Die Daten wurden mit einem ANOVA - Verfahren analysiert.

Die Lungengewichte wurden sowohl absolut als auch relativ angegeben. Die Berechnung der relativen Organgewichte erfolgt durch Normierung auf 100 g Körpergewicht [individuelles Organgewicht/Körpergewicht * 100]. Das für diese Berechnungen zugrunde gelegte Körpergewicht wurde jeweils vor der Sektion des Tieres ermittelt. Bei der graphischen Wiedergabe dieser Ergebnisse wurden alle Mittelwerte auf die Kontrolle normiert (Vehikel - Kontrolle = 100%). Die relative einfache Standard-

abweichung des Mittelwertes wurde bei der graphischen Wiedergabe der einzelnen Parameter berücksichtigt.

7.18.5. One-Way-ANOVA

Die durchgeführte one-way Varianzanalyse (ANOVA) läßt sich wie folgt beschreiben.

Bei dieser parametrischen Methode wird eine Normalverteilung der Daten durch Gegenüberstellung von Median und Mittelwert überprüft. Die Gruppen wurden auf dem Konfidenzniveau von $(1-\alpha) = 95\%$ ($p = 0.05$) verglichen. Werden mehr als 2 Gruppen gegeneinander verglichen, so erfolgt die Prüfung der Homogenität der Varianzen zwischen den Gruppen mit dem Box-Test. Dieser Test wird bei geringem Stichprobenumfang dem Bartlett's-Test vorgezogen. Ergibt der o.g. F-Test, daß die Streuung innerhalb der Gruppe größer ist als zwischen den Gruppen, wird dieses im Anhang durch "no statistical difference between the groups" kenntlich gemacht. Wird ein Unterschied festgestellt, so erfolgt ein paarweiser post hoc Vergleich der Gruppen (ein- und zweiseitig) nach der Games und Howell Modifikation des Tukey-Kramer Signifikanztests.

Die Software der Varianzanalyse stammt aus der BCTIC Computer Code Collection; modifiziert von KAUHLUN. Die Validierung der Software erfolgte durch Datensätze aus der Literatur (GAD und WEIL, 1982; BCTIC). Die Berechnungen erfolgten auf einer HP 3000 Rechenanlage, Fachbereich Toxikologie, BAYER AG.

7.18.6. Lungenfunktionsprüfungen

Von den gemessenen Lungenfunktionsparametern wurden die Extrema berechnet. Die Absolutwerte wurden im Anhang tabellarisch und graphisch wiedergegeben. Alle Werte wurden mit Hilfe eines Polynoms 3. Grades geglättet. Kurzzeitig auftretende 'Peaks' durch abnorme Bewegungs- oder Atmungsaktivitäten im Plethysmographen wurden somit eliminiert.

7.18.7. Partikelanalytik

Die bei der Auswertung der Partikelverteilung angewendeten statistischen Verfahren wurden unter Punkt 7.10. beschrieben

7.18.8. Randomisierung

Die Erstellung der Randomlisten erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms, welches als Algorithmus einen Zufallszahlengenerator mit variierenden Ausgangsbedingungen verwendet.

7.19. Wiedergabe der Rohdaten

Rohdaten, die über ein Rechnersystem erfaßt, aufbereitet und/oder gespeichert werden, können mit unterschiedlicher Formatierung abgespeichert und ausgedruckt werden. Die ausgedruckte bzw. in diesem Bericht wiedergegebene Zahl orientiert sich in ihrer Genauigkeit (Anzahl der Dezimalstellen) stets an der toxikologisch relevanten Genauigkeit. Daher können sich rundungsbedingte Abweichungen zwischen manuell errechneten und computererrechneten Werten ergeben. Die Anzahl der Dezimalstellen 'null' repräsentiert nicht zwangsläufig die entsprechende Meßgenauigkeit des Erfassungssystems.

Lungenfunktionsprüfungen:

Von allen Lungenfunktionsparametern wird der ^R Absolutwert verwendet. Die Absolutwerte wurden parallel zur Messung auf Hard-Disk abgespeichert und auf einem Drucker angedruckt. Alle graphisch wiedergegebenen Rohdaten werden mit Hilfe eines Polynoms hinsichtlich der Ausreißer ^R geglättet. Rohdatenandrucke (während der Lungenfunktionsprüfung erstellt) und aufbereitete Meßdaten (Berichtstabellen) können somit u.U. geringgradig unterschiedliche Werte enthalten. Dieses Vorgehen wird als adäquat angesehen, da bei den Untersuchungen dieses Typs nicht Individualwerte, sondern vor allem Zeitprofile zur Bewertung herangezogen werden.

7.20. Archivierung der Prüfungsunterlagen

Alle diese Prüfung betreffenden ^A Unterlagen werden in Archiven der BAYER AG aufbewahrt. ^R

Das aufbereitete Material ^A für die histologischen Untersuchungen (Paraffinblöcke) wird bei Prof. Dr. U. Mohr - Med. Hochschule Hannover - archiviert. Das Feuchtmaterial sowie die bewerteten histologischen Schnitte werden im Archiv bzw. unter Aufsicht des Archives im Fachbereich für Toxikologie der BAYER AG aufbewahrt.

BAYER AG

8. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse, die während des DESMODUR VP PU 1806-Challenge (Tag 21 bis 24) erhalten wurden, sind in der folgenden Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.*)

Tabelle 1: Lungenfunktionsprüfungen - DESMODUR VP PU 1806 - Challenge

N	Induktion	Anaphylaxie	Atmungsreaktionen Typ	
			immediate	delayed
1	Vehikel	0/8	5/8	(1)/8
2	DESMODUR	0/8	3/8	0/8

DESMODUR = DESMODUR VP PU 1806
() = marginale Atmungsreaktion

Anaphylaxie: Während der Challengeexposition im anaphylaktischen Schock ad exitum gekommen.

- #/#: 1. Zahl: Tiere mit positiven Reaktionen
2. Zahl: untersuchte bzw. exponierte Tiere

Die mittlere Challengekonzentration betrug 3.3 ± 0.8 mg DESMODUR VP PU 1806/m³ Luft. Das Aerosol wies im Mittel eine für die Testspezies respirable Partikelcharakteristik auf (s. Anlage) [NMAD = 0.9 µm, MMAD = 1.3 µm, GSD = 1.3, Partikelmasse ≤ 3 µm: 100%].

Symptome:

Induktion:

Bei den Tieren der Kerosen-Vehikelkontrolle und der DESMODUR VP PU 1806-Induktionsgruppe wurden lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle festgestellt, und zwar eine geschwollene, verhärtete und dunkel verfärbte Haut mit nekrotischen Veränderungen sowie Knotenbildung zwischen den Applikationsstellen. Die Tiere der DESMODUR VP PU 1806-Gruppe wiesen am 8. und 9. Prüfungstag gerötete Ohren und Augenlider auf. Bei einem dieser Tiere war die Injektionsstelle blutig und nässend (15. und 16. Versuchstag). Die Kontrolltiere zeigten vom 8. bis 11. Versuchstag eine verminderte Motilität.

*) Die Gruppenlaufzahl wird mit 'N' abgekürzt.

Bezüglich der Hautreaktion im Bereich der Applikationsstellen lag kein toxikologisch bedeutsamer Unterschied zwischen der Vehikel- und DESMODUR VP PU 1806-Gruppe vor.

DESMODUR VP PU 1806-Challenge:

Die etwa 30-minütige DESMODUR VP PU 1806-Challengeexposition wurde von allen Tieren symptomlos vertragen.

Lungenfunktionsprüfungen:

Mehrere Meerschweinchen der Vehikelkontrolle wiesen während des DESMODUR VP PU 1806-Challenge eine deutliche Zunahme des Atemzugvolumens und eine Abnahme der Atemfrequenz, verbunden mit einer relativen Zunahme der Inspirationszeit, auf. Die erhobenen Befunde werden als charakteristisch für eine Irritation der Lungenperipherie angesehen.

Es lagen somit keine spezifischen Reaktionen vor, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit einer pulmonären Hypersensitivität zu sehen wären. Hinweise auf verzögert auftretende pulmonale Reaktionen zeigten sich nicht.

Körpergewichte:

Der DESMODUR VP PU 1806-Challenge hatte bei den Tieren der Kontrolle eine leichte Körpergewichtsverminderung zur Folge. Ein toxikologisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen lag jedoch nicht vor.

Die Körpergewichte sind im Anhang wiedergegeben.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen:

Meerschweinchen am Ende der Nachbeobachtungszeit getötet:

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen ergaben in beiden Gruppen in etwa vergleichbare Befunde. Lediglich das Tier Nr. 9 (DESMODUR VP PU 1806-Gruppe) wies makroskopische Veränderungen auf (Lunge gebläht und rötlich verfärbt, seröse Flüssigkeit in der Trachea).

Die Einzelbefunde der pathologisch-anatomischen Untersuchungen sind im Anhang dargestellt.

Lungengewichte:

Die absoluten und relativen Lungengewichte sind im Anhang wiedergegeben.

Bei den Tieren der DESMODUR VP PU 1806-Gruppe lag eine statistisch signifikante Erhöhung der absoluten und relativen Lungengewichte vor.

Histologische Untersuchungen:

Die Einzelbefunde der histopathologischen Untersuchung von Lunge und Trachea sind im Anhang wiedergegeben. Die wesentlichsten Befunde sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Die histologischen Untersuchungen ergaben keine toxikologisch bedeutsamen Unterschiede zwischen der Vehikelkontrolle und der DESMODUR VP PU 1806-Induktionsgruppe (Treatment). In beiden Behandlungsgruppen lag eine 'peribronchiale Eosinophilie' vor, wobei die Tiere der DESMODUR VP PU 1806-Gruppe trendartig stärkere Befunde zeigten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich jedoch nicht.

Tabelle 3: Histologische Untersuchungen - Lunge und Trachea

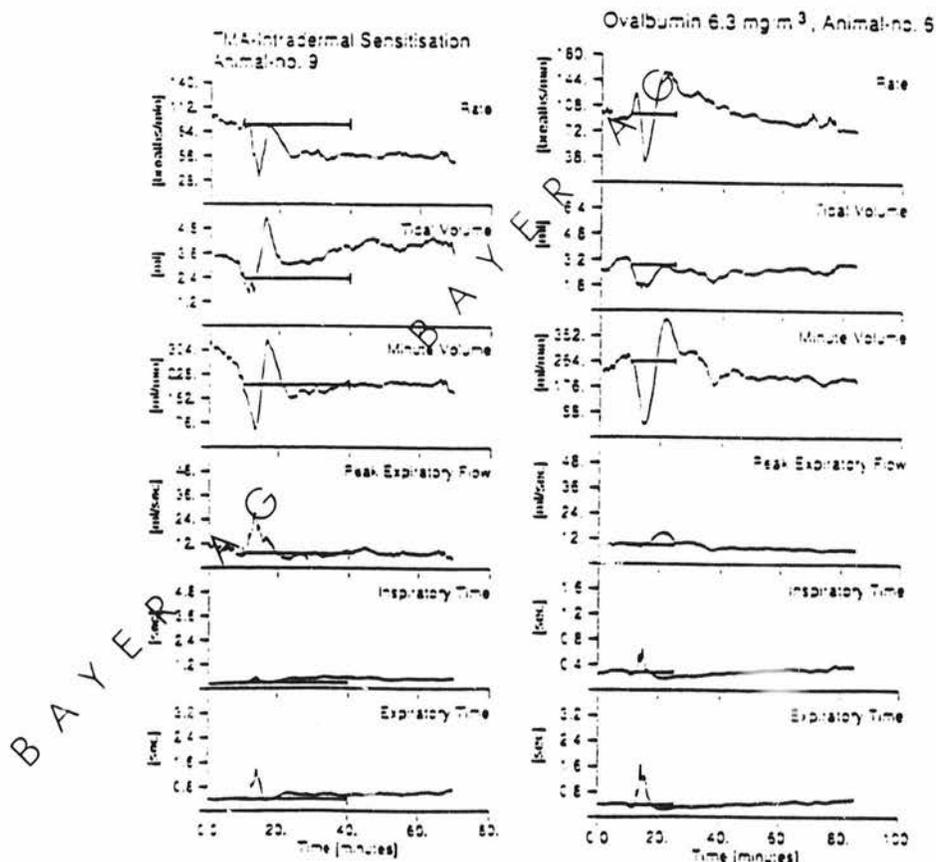
HISTOPATHOLOGIE/HISTOPATHOLOGY			
INCIDENCE OF LESIONS NUMERIC			
TREATMENT LESIONS	#	Control	Treatment
TRACHEA	#	(8)	(8)
Eosinophilia-slight	#	3	2
Eosinophilia-moderate/severe	#	5	6
LUNGS	#	(8)	(8)
Hyperaemia	#	3	7
Round-cell infiltration	#		
- peribronchial	#	8	8
- perivascular	#	3	6
Eosinophilia-slight	#	5	2
Eosinophilia-moderate/severe	#	2	5
Thickening of the septa	#	0	2
Marginal emphysema	#	4	8
Bronchiolar/alveolar prol.	#	8	8

(#) = number of histopathologically investigated animals

9. DISKUSSION UND BEWERTUNG

Diese Untersuchungen ließen an intradermal DESMODUR VP PU 1806-induzierten Tieren während bzw. nach DESMODUR VP PU 1806-Challenge keine Atmungsveränderungen erkennen, die charakteristisch für Reaktionen vom 'Sofort-Typ' oder vom 'Delayed-Typ' zu sehen sind. Reaktionen vom 'Sofort-Typ', wie sie unter vergleichbaren Prüfungsbedingungen auch mit Trimellitsäureanhydrid (PAULUHN, 1990; PAULUHN und EBEN, 1991) als Positivkontrolle beobachtet wurden, (s. Abbildung 5), zeigten sich nicht. Auch in Untersuchungen mit Ovalbumin als Positivsubstanz (PAULUHN und EBEN, 1989) konnte gezeigt werden, daß der für diese Untersuchungen eingesetzte Meer-schweinchenstamm (Pirbright White Dunkin Hartley) sich für Lungensensibilisierungsuntersuchungen eignet, und daß die Testmethodik empfindlich genug ist, geringgradige Veränderungen der Spontanatmung quantitativ zu erfassen.

Abbildung 5: Atmungsreaktionen nach Trimellitsäureanhydrid



Aus den Einzeldaten der Lungenfunktionsprüfungen (s. Anhang) ist ersichtlich, daß vereinzelt leichte Atmungsreaktionen zu Challengebeginn und bei Challengeende auftraten. Diese Befunde könnten in einem ursächlichen Zusammenhang mit den zu diesen Zeitpunkten vorgenommenen Manipulationen am Aerosol-generierungssystem gesehen werden.

Die Analyse der Lungengewichts-Körpergewichts-Relation ergab eine statistisch signifikante Erhöhung der Lungengewichte bei Tieren der DESMODUR VP PU 1806-Gruppe. Die histopathologischen Untersuchungen ergaben kein morphologisches Korrelat der erhöhten Lungengewichte. Sowohl in der Kontroll- als auch in der DESMODUR VP PU 1806 - Induktionsgruppe lag eine 'peribronchiale Eosinophilie' vor. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich jedoch nicht.

Diese Untersuchungen lassen somit die Schlußfolgerung zu, daß an DESMODUR VP PU 1806 induzierten Meerschweinchen nach einer DESMODUR VP PU 1806-Challengeexposition keine Atmungsreaktionen auftraten, die mit der Positivsubstanz Ovalbumin oder Trimellitsäureanhydrid (PAULUHN und EBEN, 1991) vergleichbar wären. Die erhöhten Lungengewichte könnten möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit einer Typ IV - Reaktion gesehen werden.

10. LEGENDE ZU DEN ABKÜRZUNGEN IN DEN TABELLEN

PEF	Peak Expiratory Flow
MV	Atemminutenvolumen
TV	Atemzugvolumen
IT	Inspirationszeit
ET	Expirationszeit
RR	Atemfrequenz
nom. Konz.	nominale Konzentration/nominal concentration
mcm/ μ m	Mikrometer/micrometer
Expos.	Exposition/exposure
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter
NMAD	Number Median Aerodynamic Diameter
GSD	geometrische Standardabweichung geometric standard deviation
ECD	Effective Cut-off Diameter
STAND, S, Std	Standardabweichung/standard deviation (=sigma)
MW/MEANS, \bar{x}	Mittelwerte / means
B.W.	Körpergewichte / body weights
F	F-Test-Wert/F-test-value (F-Ratio)
DF	Freiheitsgrade/degrees of freedom
PROB	Wahrscheinlichkeit/probability
SS	Total sum of squares
MS	Mean squares
TREATMENT	- between the groups
ERROR	- within the groups
TOTAL	- total

Observation-No.: n-nn Körpergewichtsdifferenz von Termin
n bis nn /
Body weight gain from date n to date nn

Lungengewichte

- absolut in mg
- relativ in mg/100 g Körpergewicht

cont. vehicle control
treat. DESMODUR VP PU 1806

11. LITERATUR

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)
Air Sampling Instruments for Evaluation of Atmospheric Contaminants, 5th Edition, ACGIH p. F-6 (1978)

ALARIE, Y.
Sensory Irritation by Airborne Chemicals, CRC Critical Reviews in Toxicology pp. 207 - 209 (1973).

ASTM - Standard Test Method for Estimating Sensory Irritancy of Airborne Chemicals. ASTM Designation: E 981-84. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, USA.

BARROW, C.S., Y. ALARIE, J.C. WARRICK und M.F. STOCK
Comparison of the Sensory Irritation Response in Mice to Chlorine and Hydrogen Chloride.
Archives of Environmental Health s. 68-76 (1977)

BCTIC Computer Code Collection - Biomedical Computing Technology Information Center, ANOVA a Fortran Program to Perform one-way Classification Analysis of Variance.
Vanderbilt Medical Center, Nashville, Tennessee, U.S.A.

BOTHAM, P.A., P.M. HEXT, N.J. RATTRAY, S.T. WALSH und D.R. WOODCOCK
Sensitisation of guinea pigs by inhalation exposure to low molecular weight chemicals
Toxicology Letters 41, 159-173 (1988).

BOTHAM, P.A., N.J. RATTRAY, D.R. WOODCOCK, S.T. WALSH und P.M. HEXT
The induction of respiratory allergy in guinea-pigs following intradermal injection of trimellitic anhydride: a comparison with the response to 2,4-dinitrochlorbenzene
Toxicology Letters 47, 25-39 (1989).

DeCEAURRIZ, J. P. DUCOS, J.-C. MICILLINO, R. GAUDIN und C. CAVALLIER
Guinea Pig Pulmonary Response to Sensitization by Five Preformed Monoisocyanate-Ovalbumin Conjugates.
Toxicology 43, 93-101 (1987).

CHEMG
Erstes Gesetz zur Änderung des Chemikaliengesetzes vom 14. März 1990, BGBl I vom 22.3.1990, Grundsätze der Guten Laborpraxis, Seite 539-547.

- DENNIS, R.
Handbook of Aerosols - Technical Information Center, Energy Research and Development Administration, S. 110-114, July 1976.
- DUNGWORTH, D.L., W.S. TYLER und C.E. PLOPPER
Morphological Methods for Gross and Microscopic Pathology in Toxicology of Inhaled Materials, Eds. H.P. Witschi and J.D. Brain, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo S. 229-258 (1985)
- EG - Richtlinie 84/449
Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften - Rechtsvorschriften L 251, 27, 19. September 1984.
B.2. Akute Toxizität - Inhalation, S. 99
- EG-Richtlinie 86/609/EWG
Richtlinie des Rates vom 24.11.1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere.
Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Rechtsvorschriften, L358, 29 (1986).
- GAD, S.C. und C.S. WEIL
Statistics for Toxicologists
Principles and Methods of Toxicology, ed. A.W. Hayes
Raven Press, New York S. 280 (1982)
- GROSS, S.B. und F.J. VOCCI
Hazard Evaluation Division Standard Evaluation Procedure Inhalation Toxicity Testing. United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Washington, DC 20460 (1988).
- KAROL, M.H., H.H., IOSET und E.J. RILEY
Hapten-specific respiratory hypersensitivity in guinea pigs.
Am. Ind. Hyg. Assoc. 39, 546-556 (1978)
- KAROL, M.H., J. STADLER und C. MAGRENI
Immunotoxicologic Evaluation of the Respiratory System: Animal Models for Immediate- and Delayed-Onset Pulmonary Hypersensitivity.
Fundam. Appl. Toxicol. 5, 459-472 (1985).
- MARPLE, V.A. und K.L. RUBOW
Aerosol Generation Concepts and Parameters in Generation of Aerosols and Facilities for Exposure Experiments, Ed. K. Willeke, Ann Arbor Science Publ. Inc. Mich., Seite 3-29 (1980).

McFARLAND, H.N.
Respiratory Toxicology - Essays in Toxicology, Vol. 7, S.
121-154, Academic Press Inc., New York, San Francisco,
London (1976).

OECD - GLP
Bekanntmachung der OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis
(GLP)
Bundesanzeiger 35, Nr. 42a vom 2.3.1983

OECD-Guideline for Testing of Chemicals No. 403. "Acute Inha-
lation Toxicity", adopted: 12.5.1981.

PAULUHN, J. und EBEN, A.
Validation of a non-invasive technique to assess immediate-
or delayed-onset of airway hyperreactivity in guinea-pigs.
J. Appl. Toxicology (in print, 1991)

PAULUHN, J.
MDI - Orientierende Untersuchungen zum sensorischen
Reizpotential am Meerschweinchen.
BAYER AG Bericht in Qualitätssicherungsprüfung (Stand 1991)

PAULUHN, J. und EBEN, A.
Ovalbumin - Untersuchungen zur Lungensensibilisierung am
Meerschweinchen (Methodenvalidierung)
BAYER AG Bericht-Nr.: 18215 vom 26.07.1989.

PAULUHN, J.
Comparison and Interpretation of Different Methods used in
Acute and Subchronic Inhalation Studies with Potential Lung
Irritants with Particular Attention to Pulmonary Function
Measurements. In U. Mohr (ed.), Inhalation Toxicology - The
Design and Interpretation of Inhalation Studies and Their
Use in Risk Assessment.
Springer Verlag pp 87 - 102 (1988).

PAULUHN, J.
Head-only and nose-only exposure in P. Grosdanoff, R. Baß,
U. Hackenberg, D. Henschler, D. Müller, H.-J. Klimisch (eds.),
Problems of Inhalatory Toxicity Studies, BGA-Schriften,
MMV Medizin Verlag München, Vol. 5, Seite 59-68 (1984).

PAULUHN, J.
Trimellitsäureanhydrid - Orientierende Untersuchungen zur
Lungensensibilisierung am Meerschweinchen nach dermalen
Induktion.
BAYER AG Bericht-Nr.: 19619 vom 15.10.90

- PAULUHN, J.
Untersuchungen zur Ermittlung von Temperatur- und Luftfeuchtedaten in Inhalationskammern
BAYER AG Bericht-Nr.: 15007 vom 22.8.1986.
- RAABE, O.G.
Deposition and Clearance of Inhaled Aerosols in H.Witschi und P.Nettesheim - Mechanisms in Respiratory Toxicology Vol.I, Seite 28 - 68, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida (1982).
- RAPAPORT, E. und WEINSTOCK, S.E.
A Generator for Homogeneous Aerosols
Experientia Vol. XI/9, 363-364 (1955).
- REMIARZ, R.J. und E.M.JOHNSON
A new diluter for high concentration measurements with the aerodynamic particle sizer
TSI Quarterly, S. 7-12, Jan.-March 1984.
- RÜNGELER, W.
DESMODUR VP PU 1806 - Konzentrationsbestimmungen in der Testatmosphäre.
BAYER AG Bericht-Nr.: 20038 vom 4.3.1991
- SNIPES, M.B. Species Comparison for Pulmonary Retention of Inhaled Particles in R.O.McClellan, R.F.Henderson, Concepts in Inhalation Toxicology, pp. 193 - 219, Hemisphere Publishing Corp., New York, Washington, Philadelphia, London (1989).
- TILLERY, M.I., G.O.WOOD und H.J.ETTINGER
Generation and Characterization of Aerosols and Vapors for Inhalation Experiments.
Environmental Health Perspectives 16, 25-40 (1976).
- TSI
Calibration of the APS 33 Aerodynamic Particle Sizer and Its Usage
TSI-Journal of Particle Instrumentation 1, 3-9 (1986).
- WHO
Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals Part 1, Environmental Health Criteria 6, page 26, World Health Organization, Geneva 1978.

12. ANHANG

Analytische Konzentrationen - DESMODUR VP PU 1806-Challenge

Datum	Analytische Konzentration (mg/m ³ Luft)
25.02.91	3.1 - 3.0 (Group 1a)
26.02.91	2.6 - 3.3 (Group 2a)
27.02.91	3.3 - 2.6 (Group 1b)
28.02.91	5.3 - 3.6 (Group 2b)
MEAN	3.35
STD	0.86

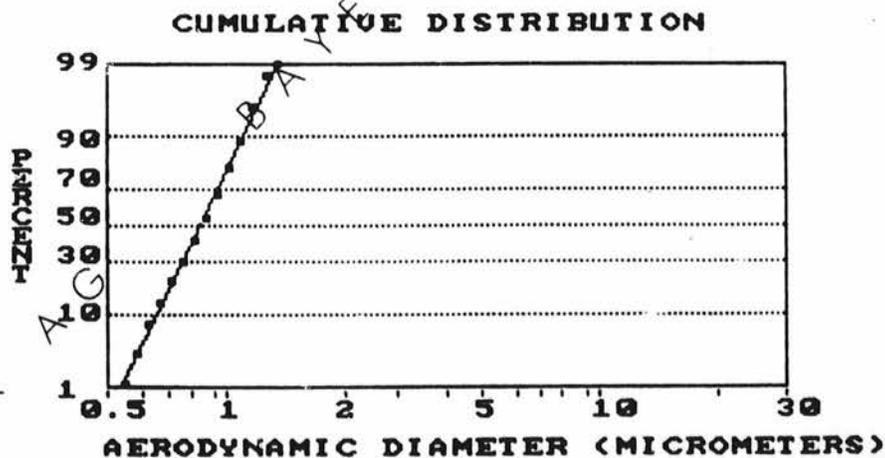
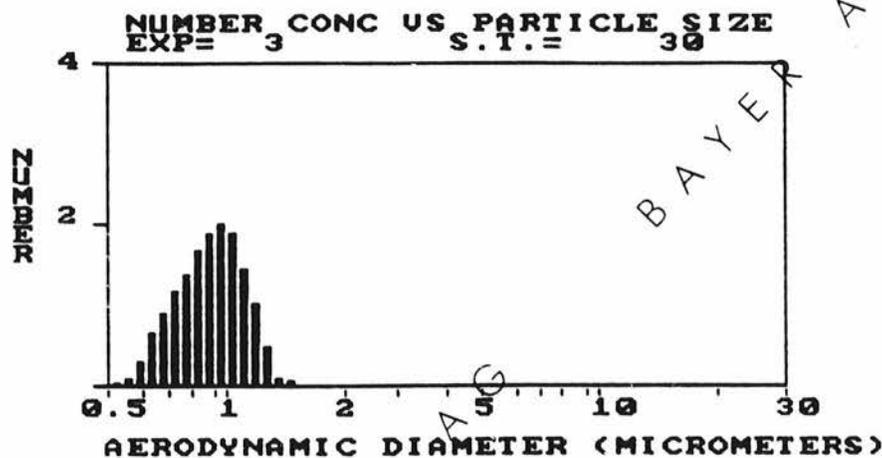
1. Analysenwert: Konzentration vor dem Challenge
2. Analysenwert: Konzentration nach dem Challenge

Partikelcharakterisierung - DESMODUR VP PU 1806-Challenge

Desmodur VPPU 1806/T6039897 soll Konz. 5 mg/cbm

SAMPLE # 1 DATE: 25.02.1991 SAMPLE TIME: 30 SEC DENSITY: 1.21
DIL. RATIO: 100 :1 EFFIC. CORRECT.: D100
TIME: 10:34 OPERATOR: THIE

LAST CALIBRATION: 09-20-1990 SN 152



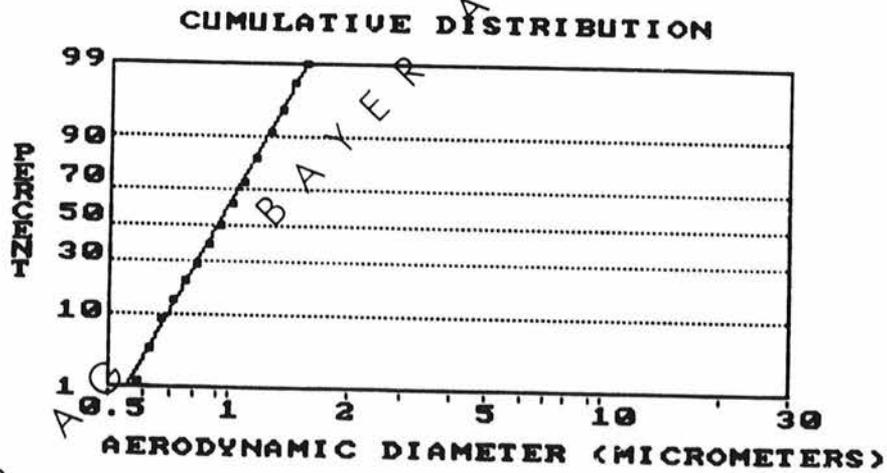
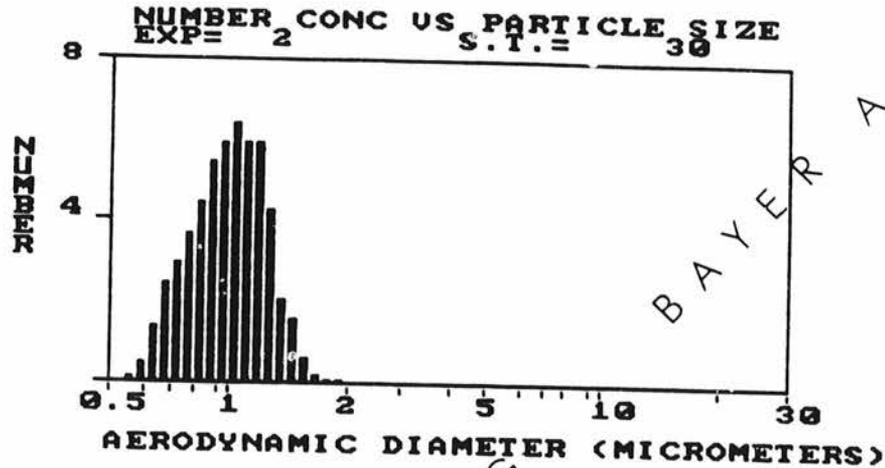
NUMBER MEDIAN DIAMETER (NMAD): 0.86 μm
MASS MEDIAN DIAMETER (MMAD): 1.18 μm
GSD : 1.23

MASS FRACTION < 3 μm : 100 PERCENT
PARTICLES PER cm^3 : 15127.0
CONCENTRATION (COMPUTED) : 6.1 mg/m^3

Desmodur VPPU 1806/T6039897 soll Konz. 5 mg/cbm

SAMPLE # 1 DATE: 26.02.1991 SAMPLE TIME: 30 SEC DENSITY: 1.21
DIL. RATIO: 100 :1 EFFIC. CORRECT.: D100
TIME: 09:30 OPERATOR: THIE

LAST CALIBRATION: 09-20-1990 SN 152



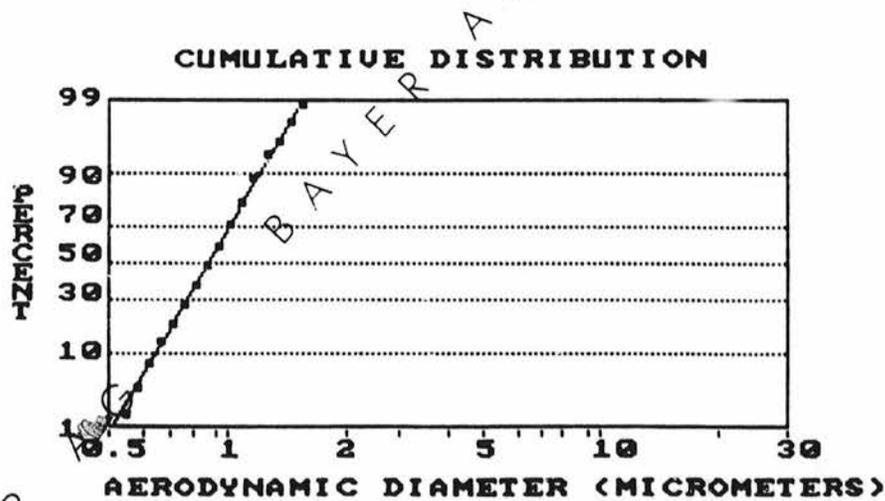
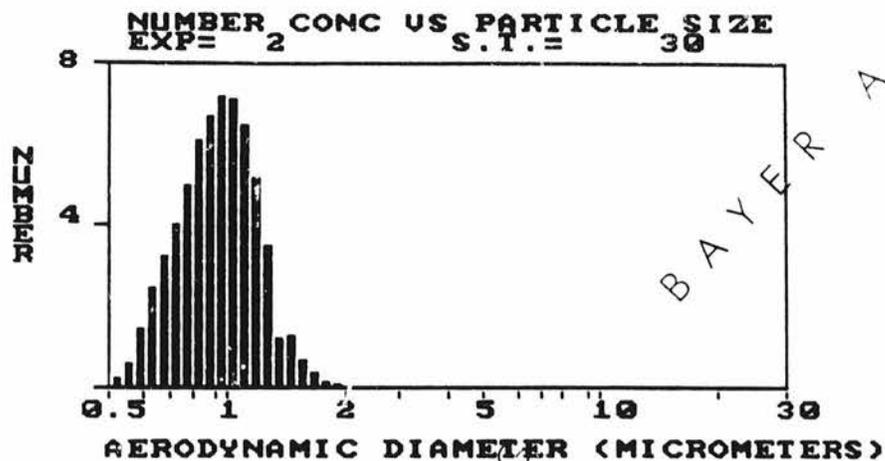
NUMBER MEDIAN DIAMETER (NMAD): 0.95 μm
MASS MEDIAN DIAMETER (MMAD): 1.34 μm
GSD : 1.26

MASS FRACTION < 3 μm : 100 PERCENT
PARTICLES PER cm^3 : 5394.7
CONCENTRATION (COMPUTED) : 2.9 mg/m^3

Desmodur VPPU 1806/T6039897 soll Konz. 5 mg/cbm

SAMPLE # 1 DATE: 27.02.1991 SAMPLE TIME: 30 SEC DENSITY: 1.21
DIL. RATIO: 100 :1 EFFIC. CORRECT.: D100
TIME: 10:21 OPERATOR: THIE

LAST CALIBRATION: 09-20-1990 SN 152



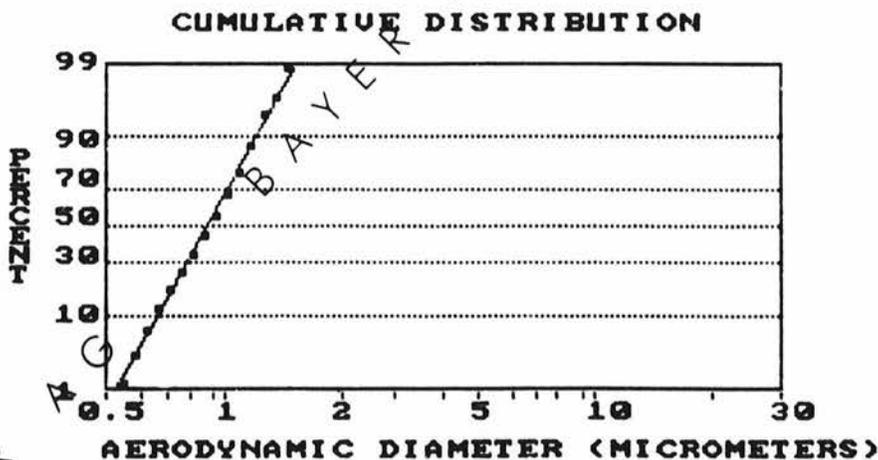
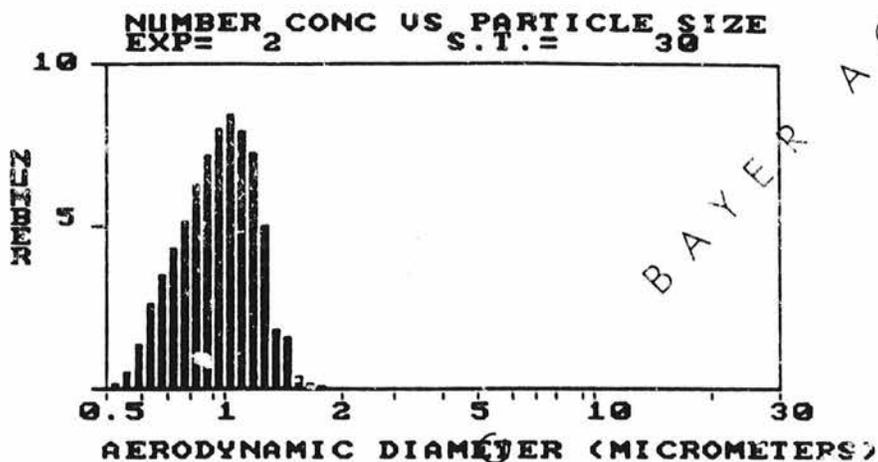
NUMBER MEDIAN DIAMETER (NMAD): 0.90 μm
MASS MEDIAN DIAMETER (MMAD): 1.31 μm
GSD : 1.28

MASS FRACTION < 3 μm : 100 PERCENT
PARTICLES PER cm^3 : 6286.2
CONCENTRATION (COMPUTED) : 2.9 mg/m^3

Desmodur VPPU 1806/T6039897 soll. Konz. 5 mg/cbm

SAMPLE # 1 DATE: 28.02.1991 SAMPLE TIME: 30 SEC DENSITY: 1.21
DIL. RATIO: 100 :1 EFFIC. CORRECT.: D100
TIME: 10:29 OPERATOR: THIE

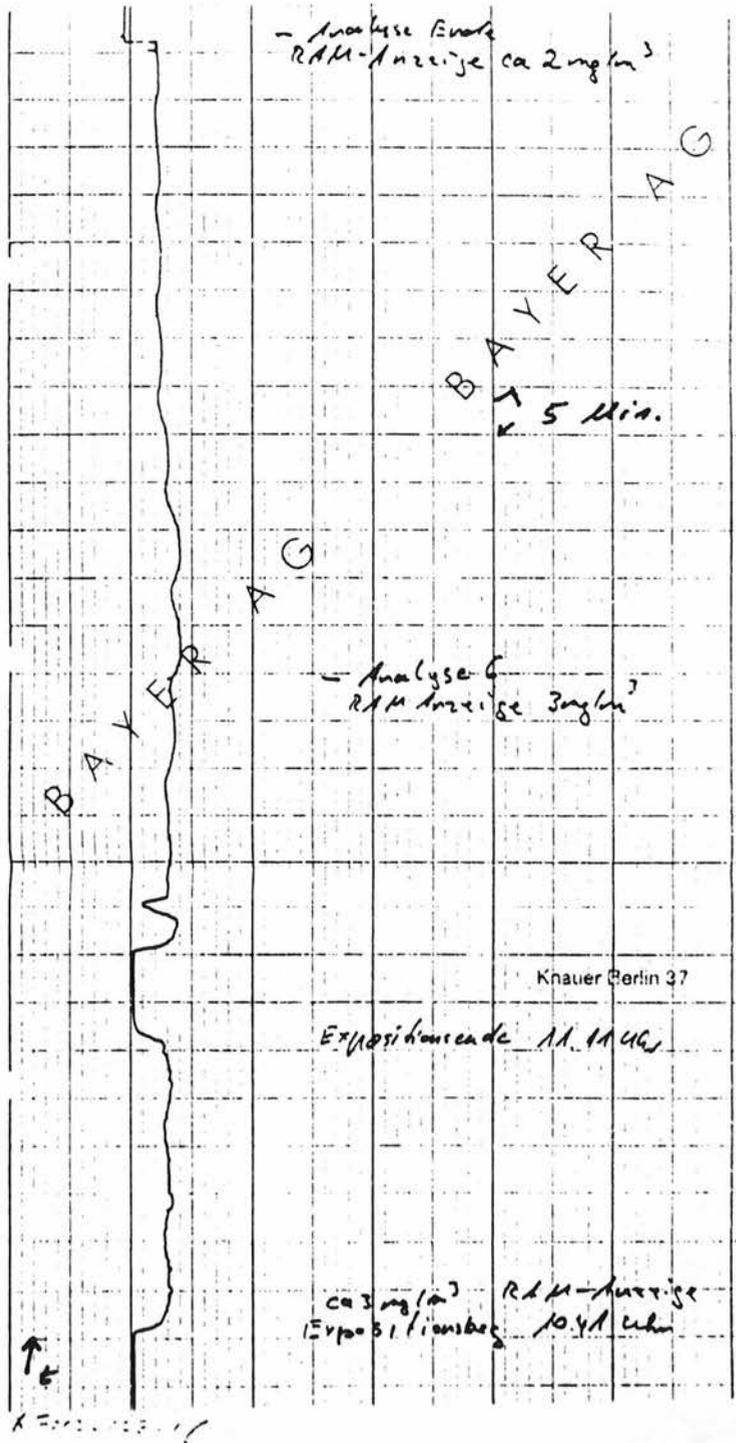
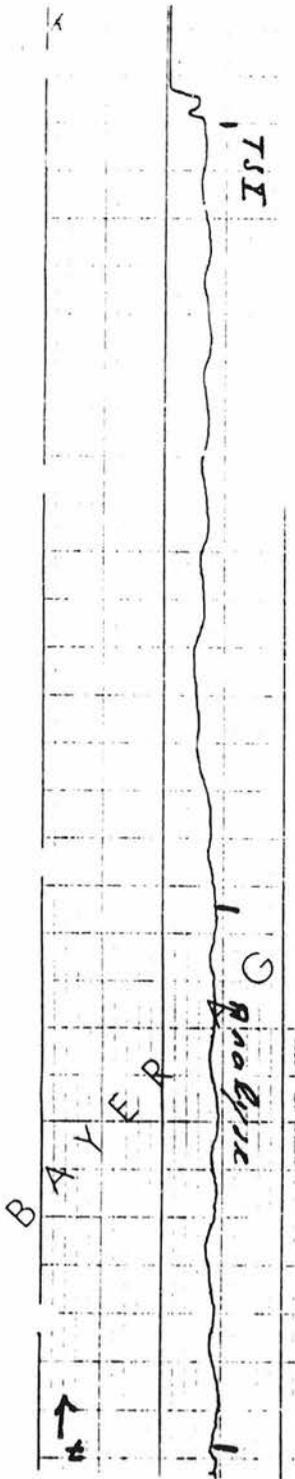
LAST CALIBRATION: 09-20-1990 SN 152



NUMBER MEDIAN DIAMETER (NMAD): 0.91 μm
MASS MEDIAN DIAMETER (MMAD): 1.30 μm
GSD : 1.26

MASS FRACTION < 3 μm : 100 PERCENT
PARTICLES PER cm^3 : 7216.6
CONCENTRATION (COMPUTED) : 3.5 mg/m^3

Monitoring - DESMODUR VP PU 1806-Challenge



Randomliste

Randomisierung der Versuchstiere

Tierart : Meerschweinchen
Tiereingang : 28.1.91
Tiereingangsnummer: 78680

Prüfmuster: Desmodur VPPU 1806
Studiennummer: T6039897

Anzahl der vorhandenen Tiere: 20
Anzahl der benötigten Tiere : 16
Versuchsbeginn : 4.2.91

BAYER AG

Behandlungsnummer laufende Nummer

1	16
2	14
3	15
4	11
5	12
6	6
7	8
8	4
9	18
10	9
11	5
12	1
13	17
14	19
15	10
16	13

BAYER AG

BAYER AG

Datum: 31.01.91 Unterschrift: Hill

Körpergewichte / body weights

I: Tag 0 / day 0
 II: Tag 3 / day 3
 III: Tag 7 / day 7
 IV: Tag 14 / day 14
 V: Tag 21 / day 21
 VI: Tag 25 / day 25
 No.: Tier-Nummer / animal number

Konzentration/concentration: control

Gruppe/group: 1 - sex: FEMALE

No.	I	II	III	IV	V	VI
1	259.0	266.0	278.0	336.0	368.0	364.0
2	225.0	222.0	230.0	266.0	314.0	316.0
3	231.0	240.0	240.0	310.0	359.0	363.0
4	243.0	250.0	269.0	319.0	356.0	370.0
5	251.0	242.0	245.0	314.0	350.0	341.0
6	267.0	261.0	296.0	343.0	381.0	383.0
7	259.0	256.0	278.0	315.0	350.0	354.0
8	260.0	255.0	273.0	327.0	377.0	374.0
MEAN	249.4	249.0	263.6	316.3	356.9	358.1
STD	15.0	14.0	22.7	23.3	20.9	21.2

Alle Gewichte in g / all weights in g

Konzentration/concentration: DESMODUR VP PU 1806-Group

Gruppe/group: 2 - sex: FEMALE

No.	I	II	III	IV	V	VI
9	260.0	276.0	293.0	337.0	393.0	394.0
10	260.0	263.0	285.0	325.0	378.0	375.0
11	267.0	279.0	294.0	330.0	385.0	390.0
12	268.0	280.0	305.0	332.0	375.0	365.0
13	229.0	238.0	252.0	295.0	344.0	336.0
14	248.0	263.0	287.0	313.0	353.0	360.0
15	254.0	265.0	276.0	326.0	384.0	361.0
16	260.0	260.0	287.0	314.0	363.0	342.0
MEAN	255.8	265.5	284.9	321.5	371.9	365.4
STD	12.6	13.6	15.7	13.6	17.0	20.6

Alle Gewichte in g / all weights in g

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE OF BODY WEIGHT GAIN

ANALYSIS OF B.W. DATA FOR FEMALE- OBSERVATION-No.: 1- 2

Group-No.: 1 / control
 7.0 -3.0 9.0 7.0 -9.0
 -6.0 -3.0 -5.0
 MEDIAN= -3.0 MEAN= -.4 STD= 6.9

Group-No.: 2 / DESMODUR VP PU 1806-Group
 16.0 3.0 12.0 12.0 9.0
 15.0 11.0 .0
 MEDIAN= 11.5 MEAN= 9.8 STD= 5.6

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
1.5393	7. & 7	.2909

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	410.1	1	410.06	10.300	.006
ERROR	557.4	14	39.813		
TOTAL	967.4	15			

OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL

GAMES AND HOWELL MODIFICATION OF
TUKEY-KRAMER'S HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE TEST
(WITH THE STUDENTIZED RANGE STATISTIC)

GROUPS COMPARED	CALCULATED TEST VALUE	DEGREES OF FREEDOM	PROBABILITY	CONCLUSION
5. % ONE-TAILED TEST				
1 AND 2	4.54	13	.0068	SIGNIFICANT
5. % TWO-TAILED TEST				
1 AND 2	4.54	13	.0068	SIGNIFICANT

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE OF BODY WEIGHT GAIN

ANALYSIS OF B.W. DATA FOR FEMALE- OBSERVATION-No.: 2- 3

Group-No.: 1 / control
 12.0 8.0 .0 19.0 3.0
 35.0 22.0 18.0
 MEDIAN= 15.0 MEAN= 14.6 STD= 11.3

Group-No.: 2 / DESMODUR VP PU 1806-Group
 17.0 22.0 15.0 25.0 14.0
 24.0 11.0 27.0
 MEDIAN= 19.5 MEAN= 19.4 STD= 5.9

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
3.7204	7. & 7	.0525

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	90.25	1	90.250	1.107	.311
ERROR	1142.	14	81.554		
TOTAL	1232.	15			

NO OVERALL SIGNIFICANCE AT 5% (ONE-TAILED) LEVEL
 NO STATISTICAL DIFFERENCE BETWEEN THE GROUPS

BAYER AG

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE OF BODY WEIGHT GAIN

ANALYSIS OF B.W. DATA FOR FEMALE- OBSERVATION-No.: 3- 4

Group-No.: 1 / control
58.0 36.0 70.0 50.0 69.0
47.0 37.0 54.0
MEDIAN= 52.0 MEAN= 52.6 STD= 12.9

Group-No.: 2 / DESMODUR VP PU 1806-Group
44.0 40.0 36.0 27.0 43.0
26.0 50.0 27.0
MEDIAN= 38.0 MEAN= 36.6 STD= 9.1

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
1.9865	7. & 7	.1924

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	1024.	1	1024.0	8.221	.012
ERROR	1744.	14	124.55		
TOTAL	2768.	15			

OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL

GAMES AND HOWELL MODIFICATION OF
TUKEY-KRAMER'S HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE TEST
(WITH THE STUDENTIZED RANGE STATISTIC)

GROUPS COMPARED	CALCULATED TEST VALUE	DEGREES OF FREEDOM	PROBABILITY	CONCLUSION
5. % ONE-TAILED TEST				
1 AND 2	-4.05	13	.0132	SIGNIFICANT
5. % TWO-TAILED TEST				
1 AND 2	4.05	13	.0132	SIGNIFICANT

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE OF BODY WEIGHT GAIN

ANALYSIS OF B.W. DATA FOR FEMALE- OBSERVATION-No.: 4- 5

Group-No.: 1 / control
 32.0 48.0 49.0 37.0 36.0
 38.0 35.0 50.0
 MEDIAN= 37.5 MEAN= 40.6 STD= 7.2

Group-No.: 2 / DESMODUR VP PU 1806-Group
 56.0 53.0 55.0 43.0 49.0
 40.0 58.0 49.0
 MEDIAN= 51.0 MEAN= 50.4 STD= 6.4

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
1.2677	7. & 7	.3807

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	380.3	1	380.25	8.270	.012
ERROR	643.8	14	45.982		
TOTAL	1024.	15			

OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL

GAMES AND HOWELL MODIFICATION OF
TUKEY-KRAMER'S HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE TEST
(WITH THE STUDENTIZED RANGE STATISTIC)

GROUPS COMPARED	CALCULATED TEST VALUE	DEGREES OF FREEDOM	PROBABILITY	CONCLUSION
5. % ONE-TAILED TEST				
1 AND 2	4.07	14	.0122	SIGNIFICANT
5. % TWO-TAILED TEST				
1 AND 2	4.07	14	.0122	SIGNIFICANT

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE OF BODY WEIGHT GAIN

ANALYSIS OF B.W. DATA FOR FEMALE- OBSERVATION-No.: 5- 6

Group-No.: 1 / control
 -4.0 2.0 4.0 14.0 -9.0
 2.0 4.0 -3.0
 MEDIAN= 2.0 MEAN= 1.3 STD= 6.9

Group-No.: 2 / DESMCDUR VP PU 1806-Group
 1.0 -3.0 5.0 -10.0 -8.0
 7.0 -23.0 -21.0
 MEDIAN= -5.5 MEAN= -6.5 STD= 11.2

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
2.6707	7. & 7	.1093

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

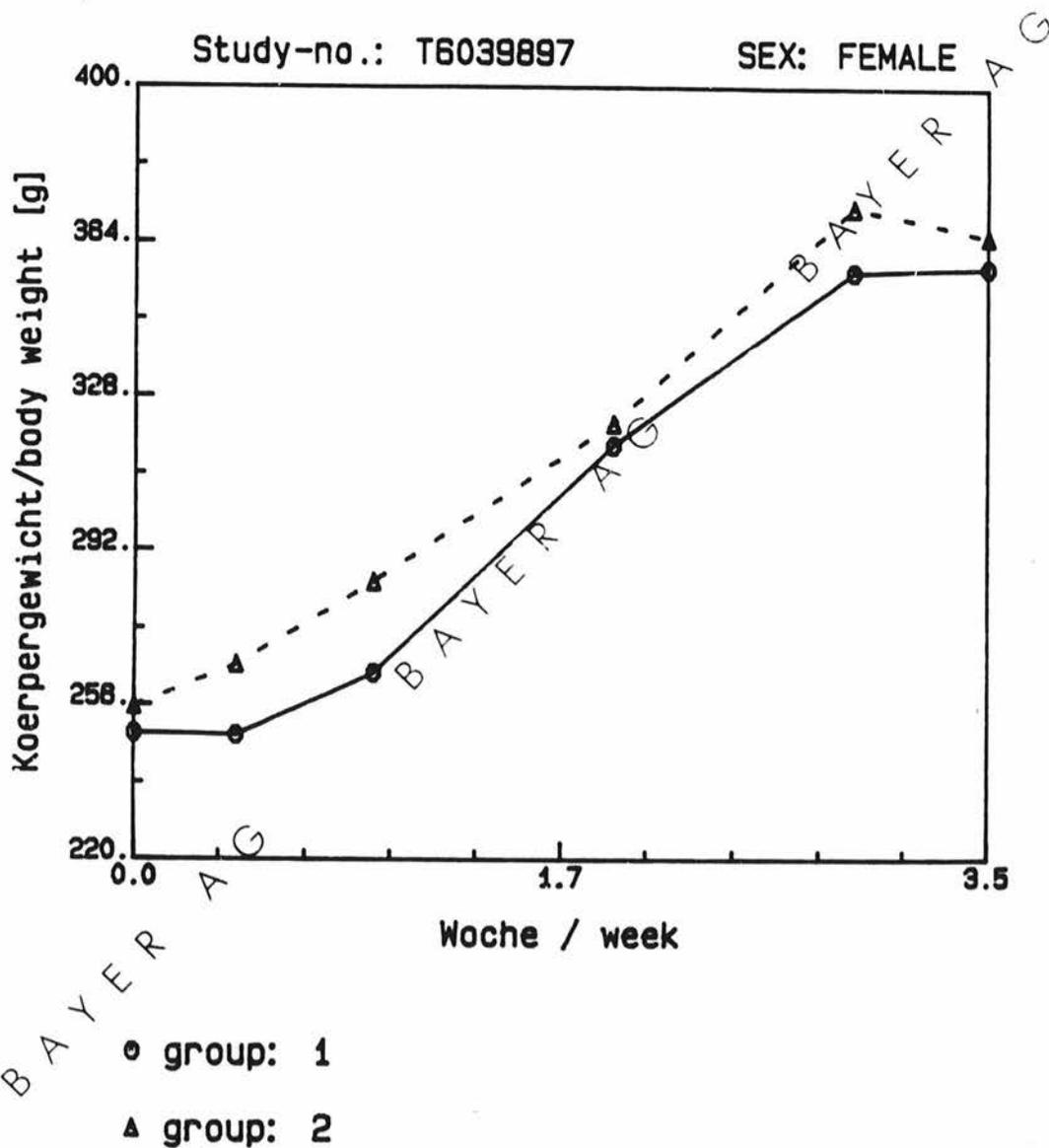
SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	240.3	1	240.25	2.781	.115
ERROR	1210.	14	86.393		
TOTAL	1450.	15			

NO OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL
 NO STATISTICAL DIFFERENCE BETWEEN THE GROUPS

BAYER AG

Körpergewichte - Graphische Darstellungen

DESMODUR VP PU 1806



Lungengewichte

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE PROGRAM : ANOVA

Analysis of LUNG WEIGHT - absolute/FEMALES

Group-no.: 1 - Animal:1-8 - control
 2756.000 2182.000 2675.000 2576.000 2906.000
 2589.000 2527.000 2897.000
 MEDIAN= 2632.000 MEAN= 2638.500 STD = 233.287

Group-no.: 2 - Animal:9-16 - DESMODUR VP PU 1806-Group
 4034.000 3822.000 3201.000 3036.000 3025.000
 2681.000 2795.000 2819.000
 MEDIAN= 3030.500 MEAN= 3176.625 STD = 494.850

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
4.5026	7. & 7	.0331

HETEROGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	1.158E+06	1	1.1583E+06	7.741	.014
ERROR	2.095E+06	14	1.4963E+05		
TOTAL	3.253E+06	15			

OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL

GAMES AND HOWELL MODIFICATION OF
TUKEY-KRAMER'S HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE TEST
(WITH THE STUDENTIZED RANGE STATISTIC)

GROUPS COMPARED	CALCULATED TEST VALUE	DEGREES OF FREEDOM	PROBABILITY	CONCLUSION
5. % ONE-TAILED TEST				
1 AND 2	3.93	10	.0194	SIGNIFICANT
5. % TWO-TAILED TEST				
1 AND 2	3.93	10	.0194	SIGNIFICANT

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE PROGRAM : ANOVA

Analysis of LUNG WEIGHT - relative to BODY WEIGHTS/FEMALES

Group-no.: 1 - Animal:1-8 - control					
757.143	690.506	736.915	695.216	852.199	
675.979	713.842	774.599			
MEDIAN=	725.378	MEAN=	737.175	STD =	57.539
Group-no.: 2 - Animal:9-16 - DESMODUR VP PU 1806-Group					
1023.858	1019.200	820.769	831.781	909.298	
744.722	774.238	824.269			
MEDIAN=	828.025	MEAN=	867.392	STD =	185.314

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
3.3501	7. & 7	.0689

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

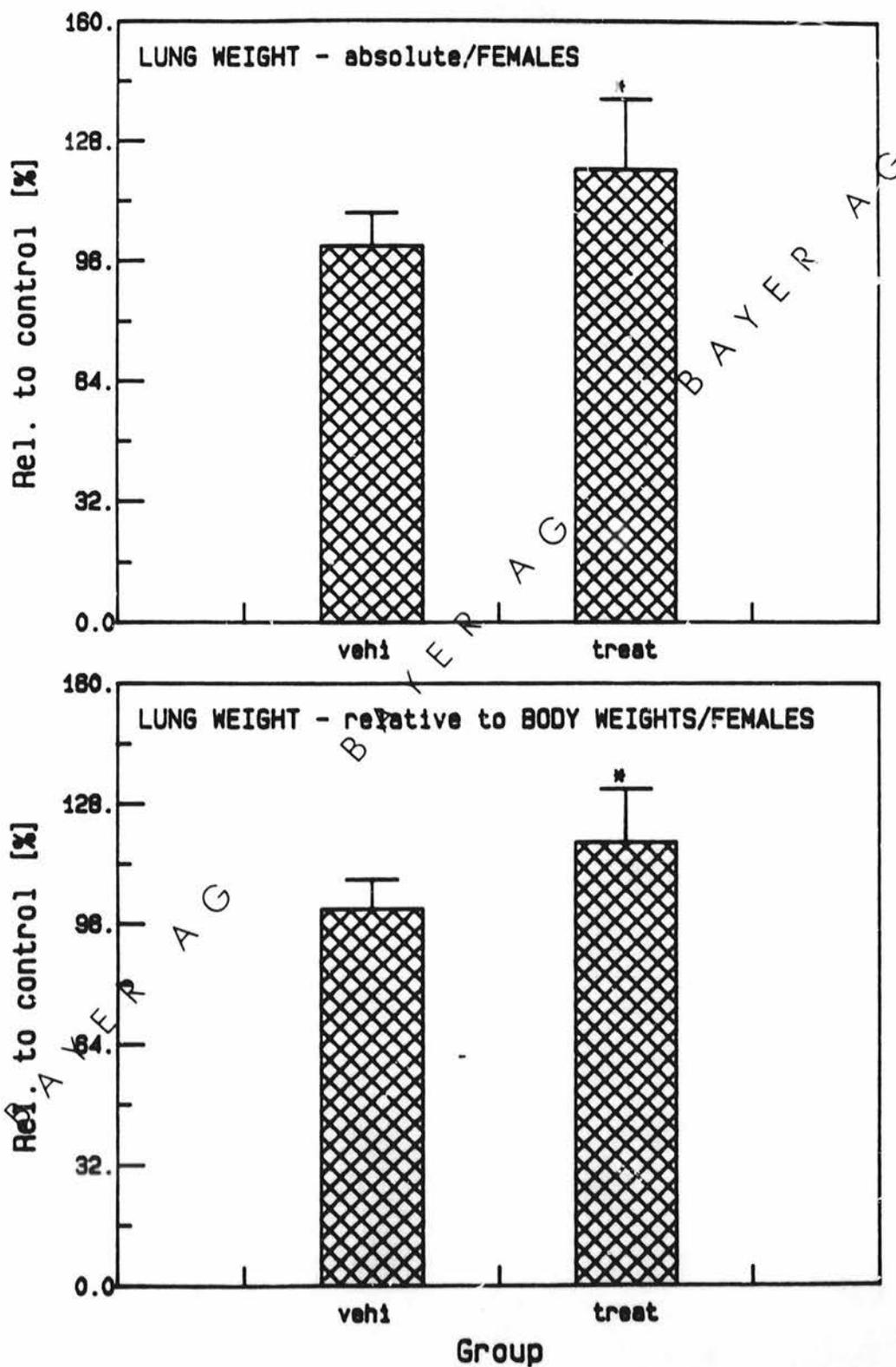
SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	6.783E+04	1	67826.	9.419	.008
ERROR	1.008E+05	14	7200.9		
TOTAL	1.686E+05	15			

OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL

GAMES AND HOWELL MODIFICATION OF
TUKEY-KRAMER'S HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE TEST
(WITH THE STUDENTIZED RANGE STATISTIC)

GROUPS COMPARED	CALCULATED TEST VALUE	DEGREES OF FREEDOM	PROBABILITY	CONCLUSION
5. % ONE-TAILED TEST				
1 AND 2	4.34	11	.0107	SIGNIFICANT
5. % TWO-TAILED TEST				
1 AND 2	4.34	11	.0107	SIGNIFICANT

Lungengewichte - Graphische Darstellungen



Körpergewichte - Sektionszeitpunkt

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE PROGRAM : ANOVA

Analysis of BODY WEIGHTS/FEMALES

Group-no.: 1 - Animal:1-8 - control
 364.000 316.000 363.000 370.000 341.000
 383.000 354.000 374.000
 MEDIAN= 363.500 MEAN= 358.125 STD = 21.230

Group-no.: 2 - Animal:9-16 - DESMODUR VP PU 1806-Group
 394.000 375.000 390.000 365.000 336.000
 360.000 361.000 342.000
 MEDIAN= 363.000 MEAN= 365.375 STD = 20.619

NOT ENOUGH GROUPS FOR BOX'S TEST

CALCULATED F	DEG. OF FREEDOM	PROBABILITY
1.0602	7. & 7	.4704

HOMOGENEITY OF VARIANCES

ONE-WAY CLASSIFICATION ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SS	DF	MS	F	PROB
TREATMENT	210.3	1	210.25	.480	.506
ERROR	6131.	14	437.91		
TOTAL	6341.	15			

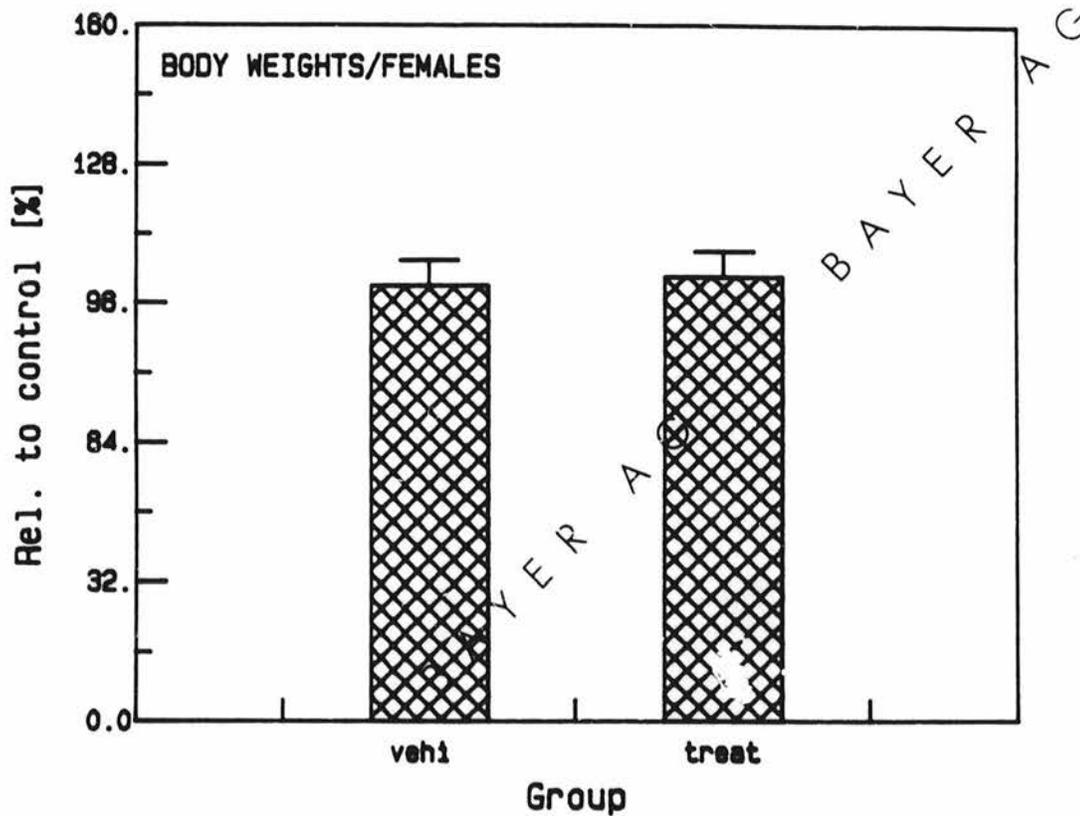
NO OVERALL SIGNIFICANCE AT 5.% (ONE-TAILED) LEVEL
 NO STATISTICAL DIFFERENCE BETWEEN THE GROUPS

BAYER AG

Körpergewichte - Sektionszeitpunkt

DESMODUR VP PU 1806

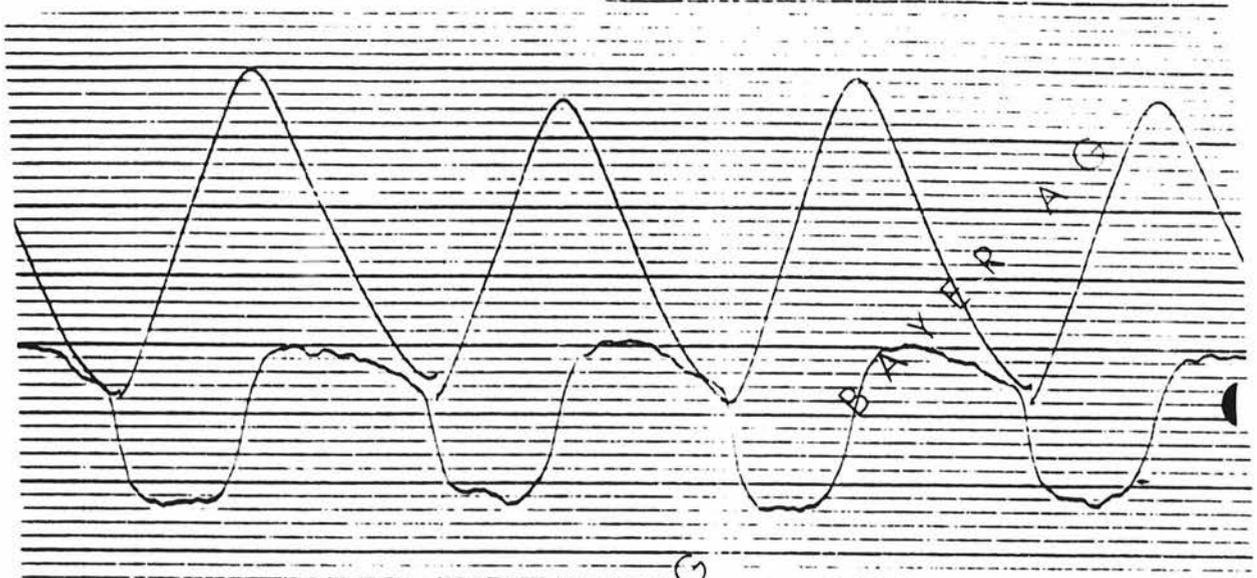
Study-no.: T6039897



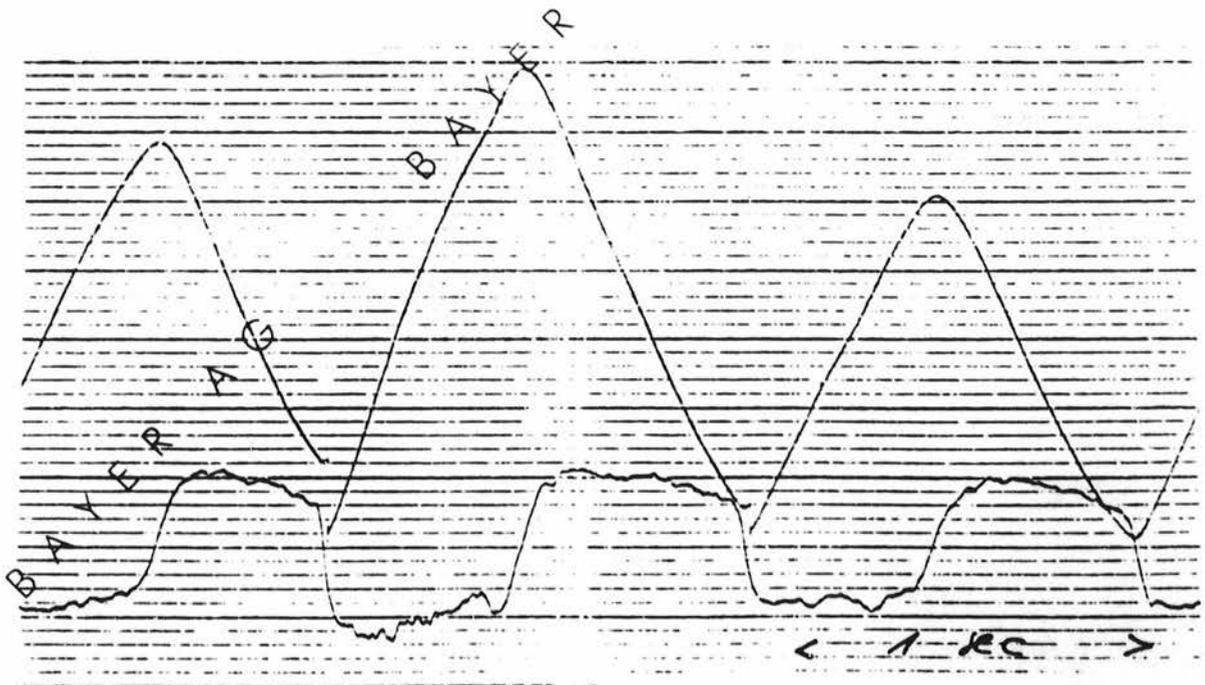
BAYER AG

Atmungsmuster - DESMODUR VP PU 1806-Challenge
-Kontrolle

Tier-Nr.: 3



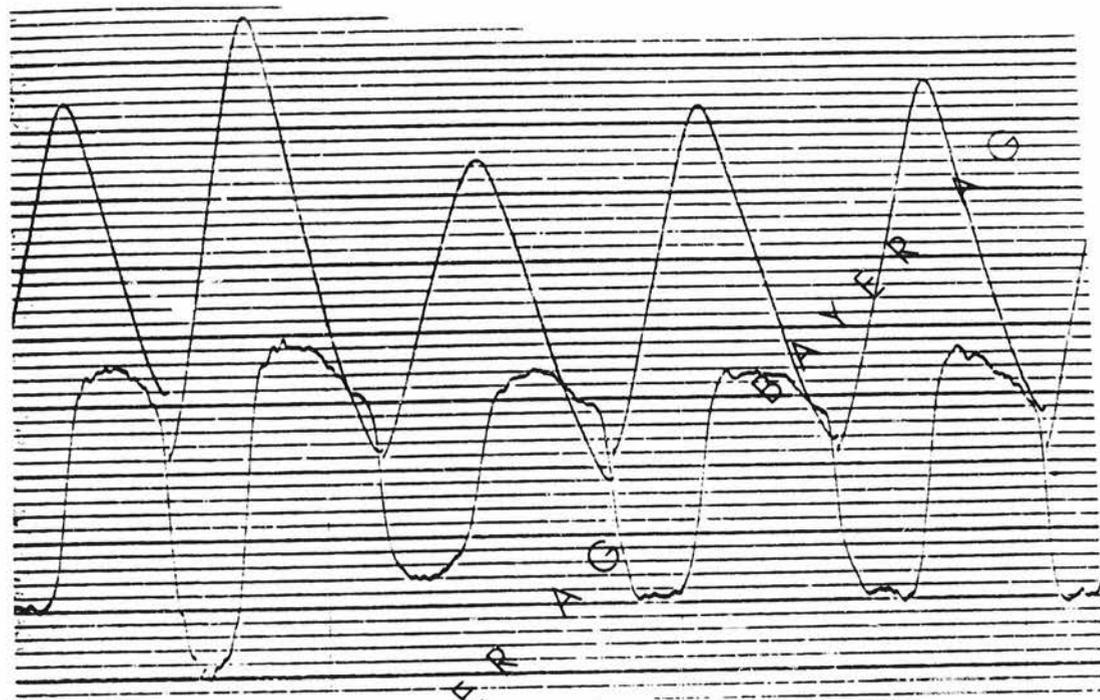
Luft-Exposition



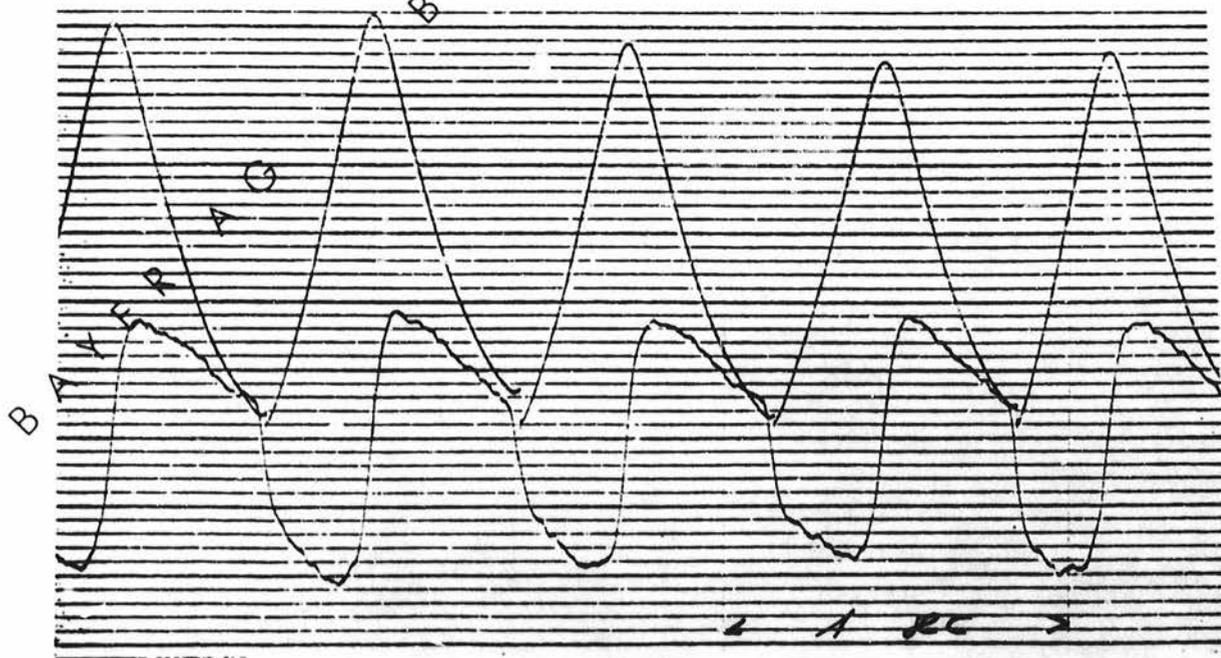
nach 23' MDI-Exposition
Legende s. Seite 27

DESMODUR VP PU 1806-Gruppe

Tier Nr. 15



Luft-Exposition



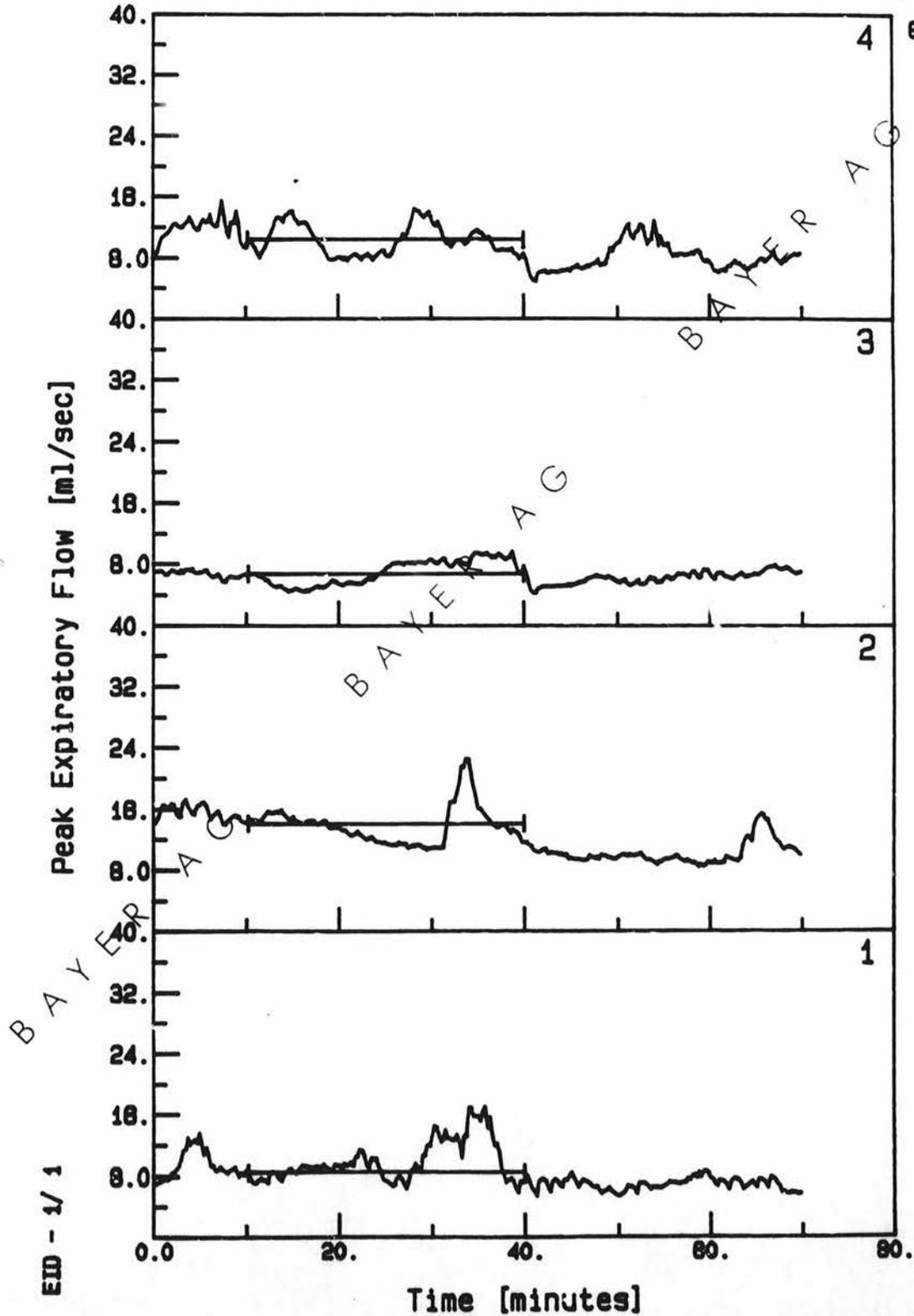
nach 21' MDI
Legende s. Seite 27

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

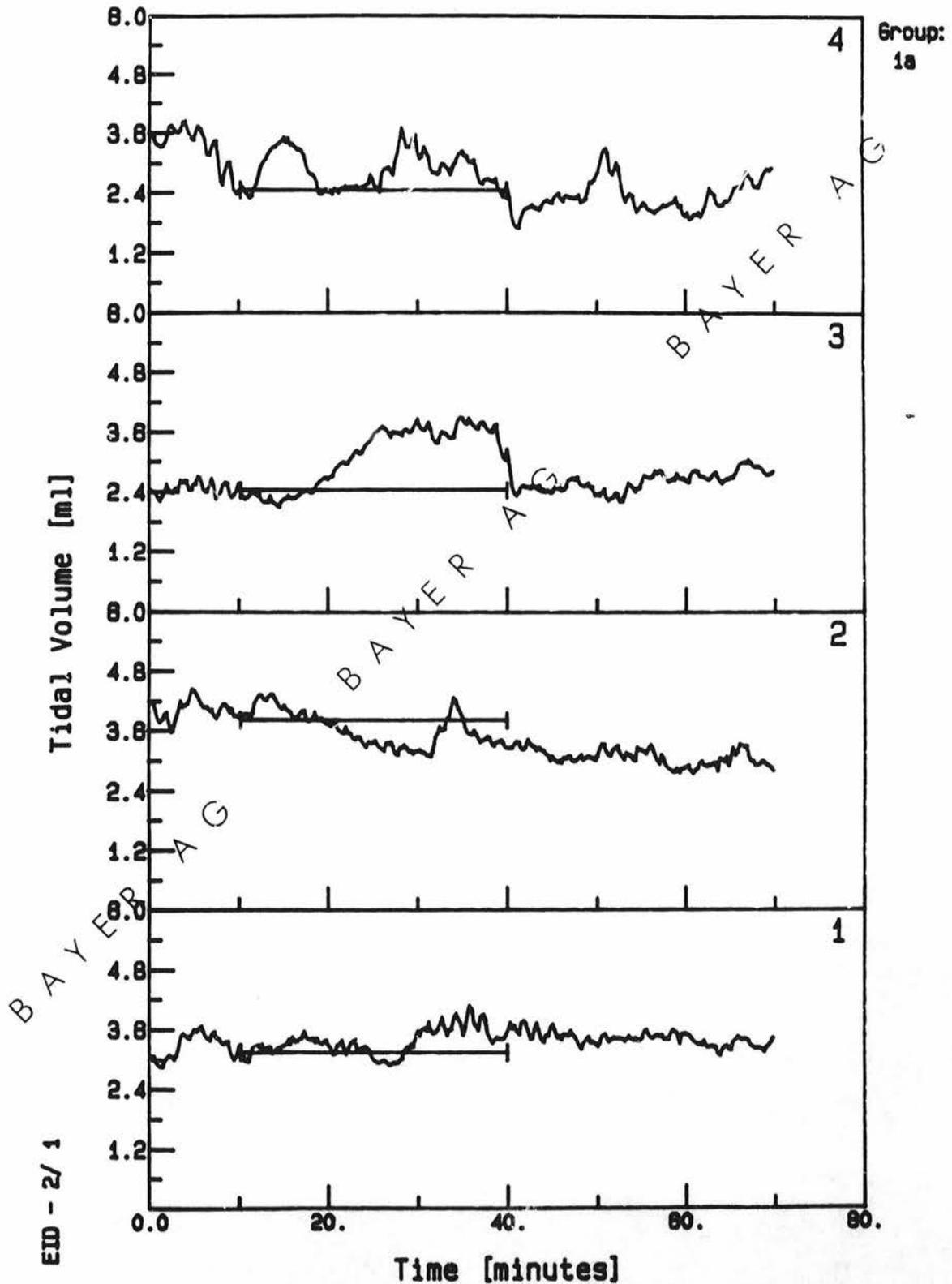
Group:
1a



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

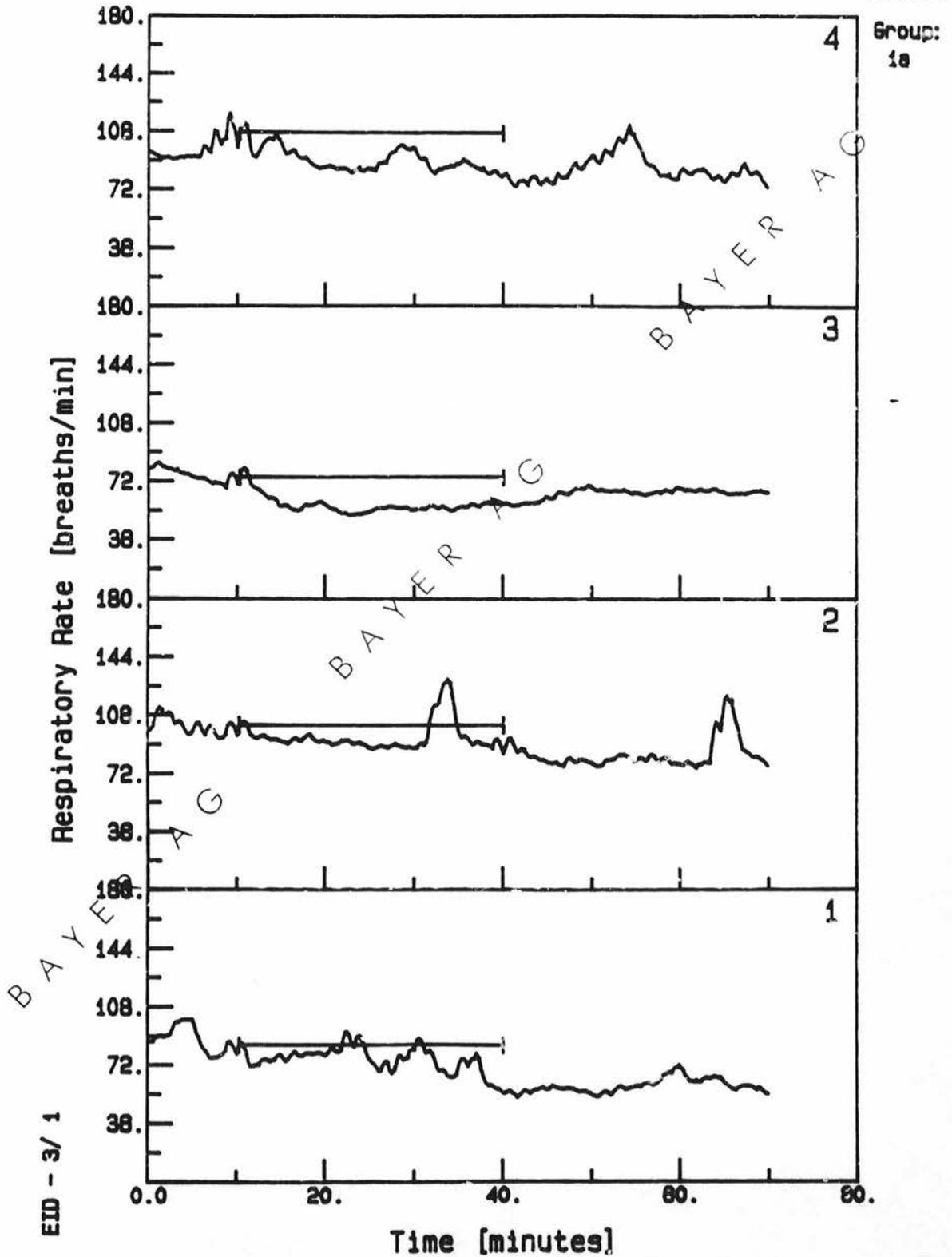
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

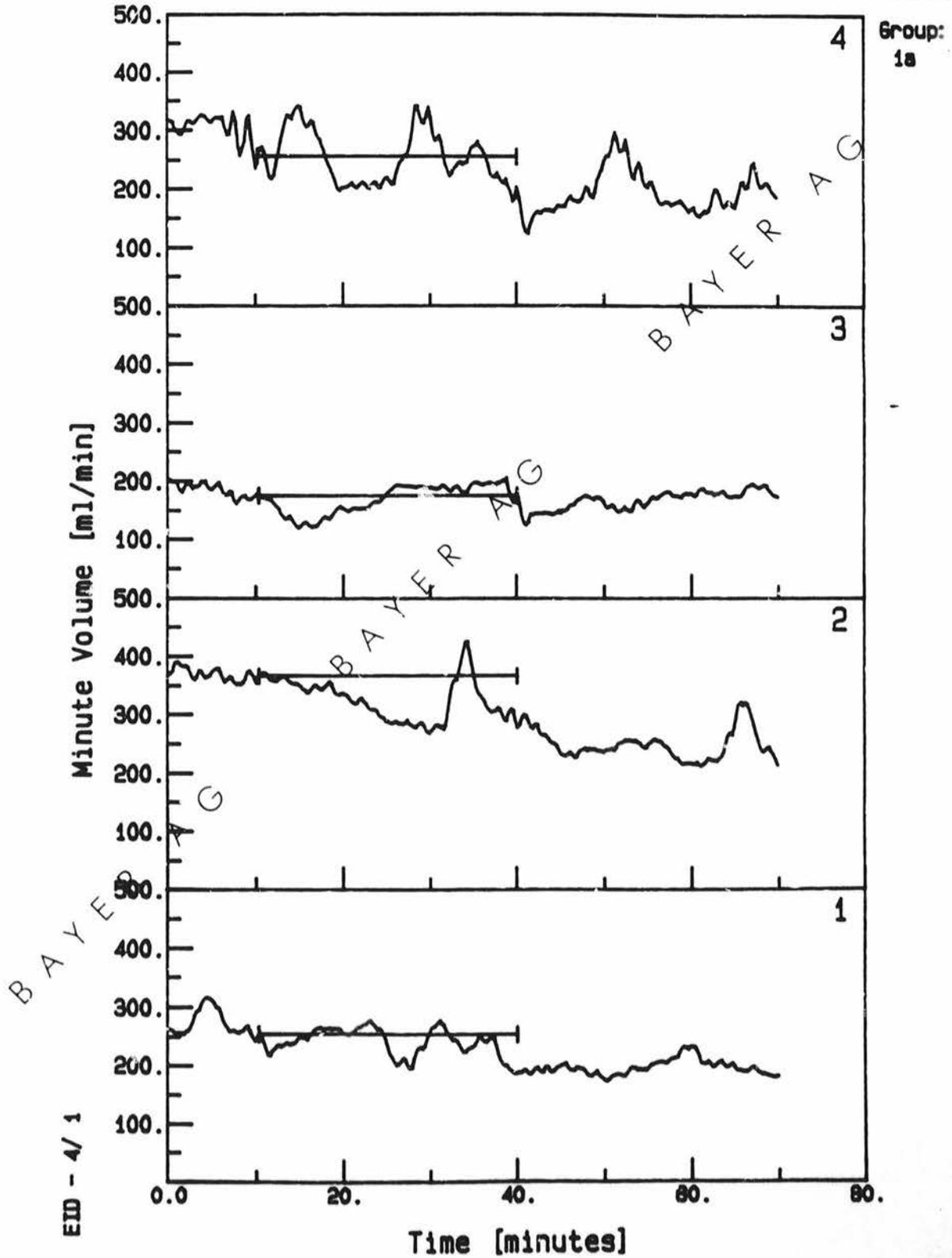
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

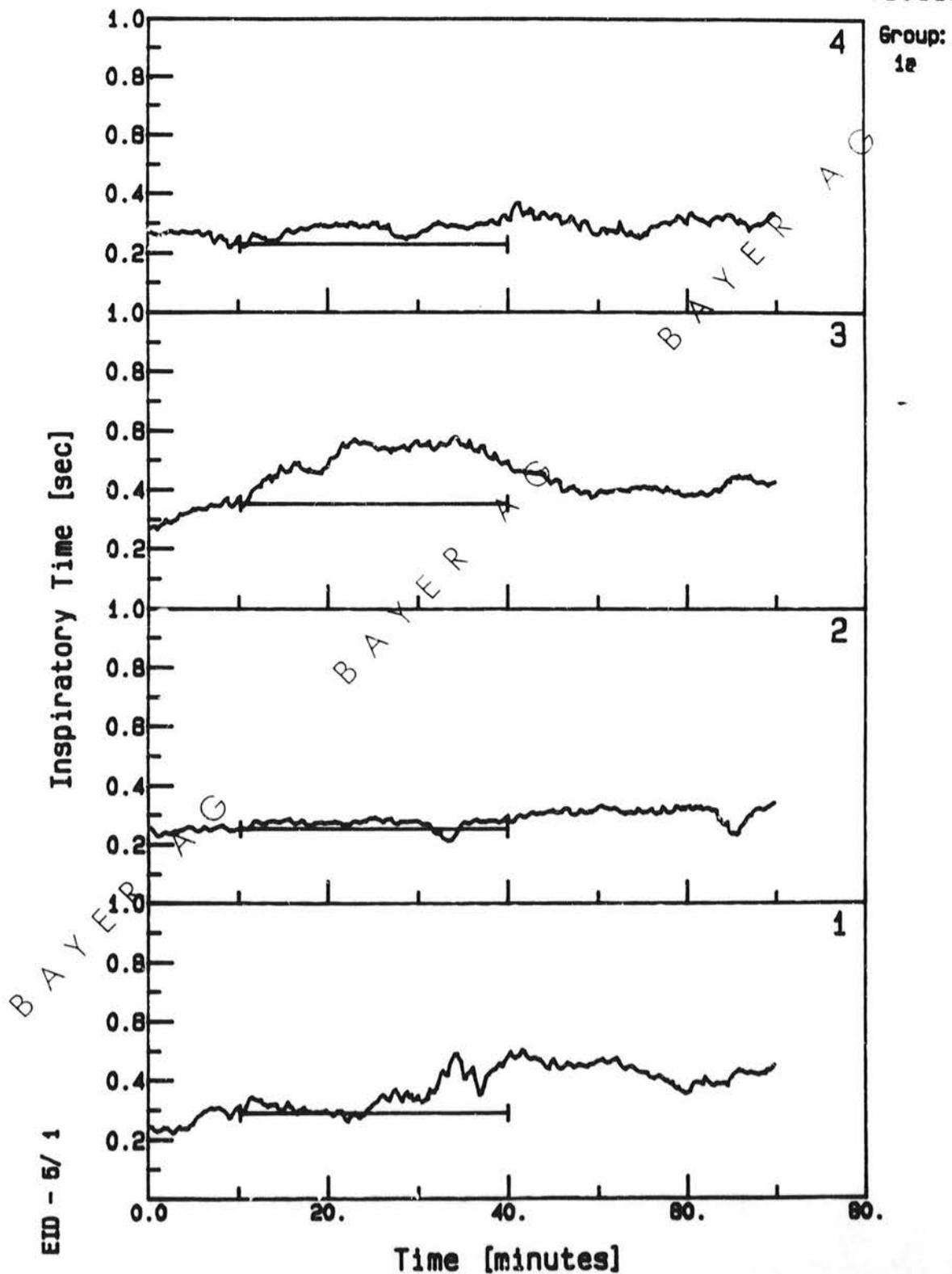
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

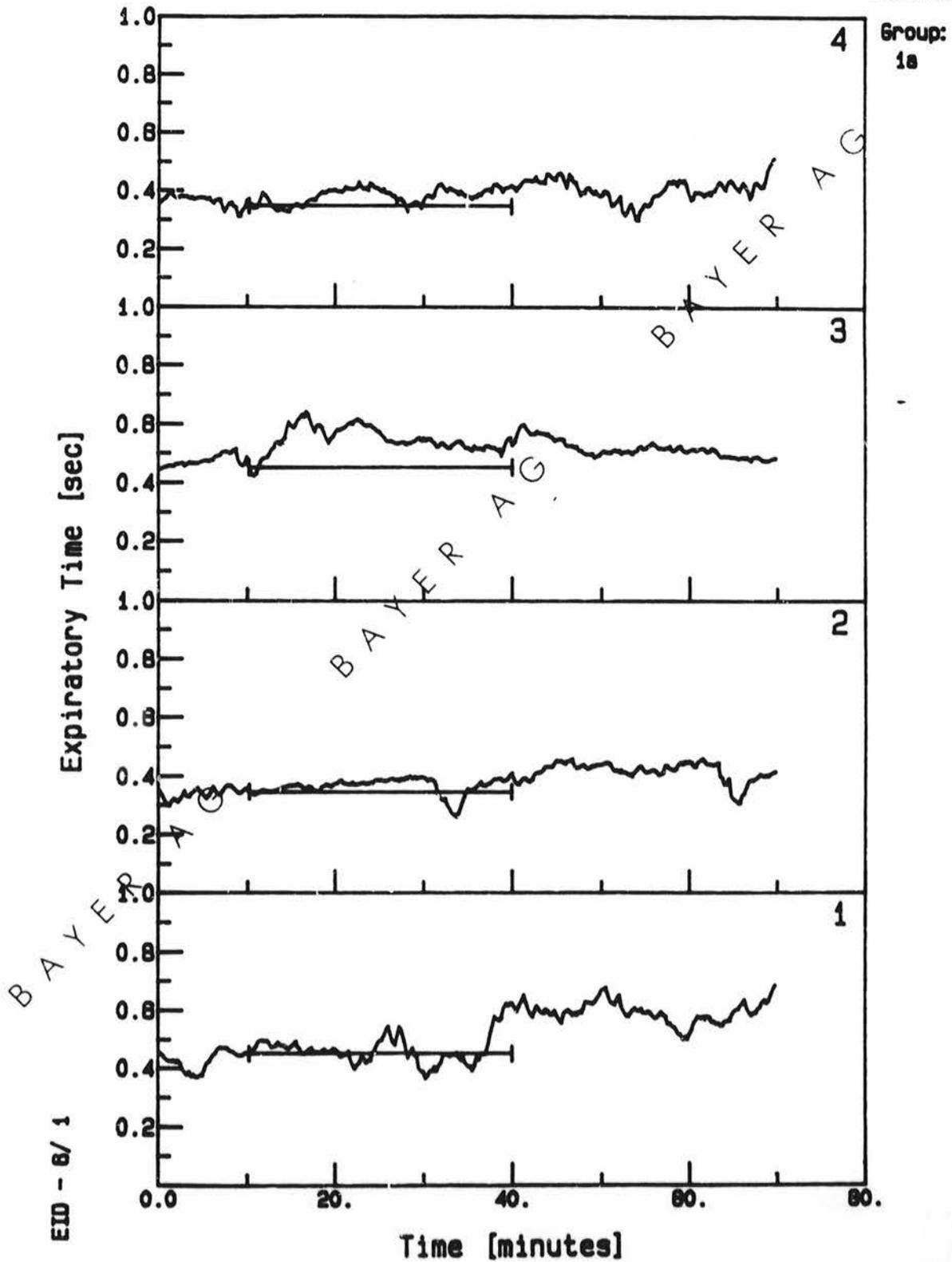
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

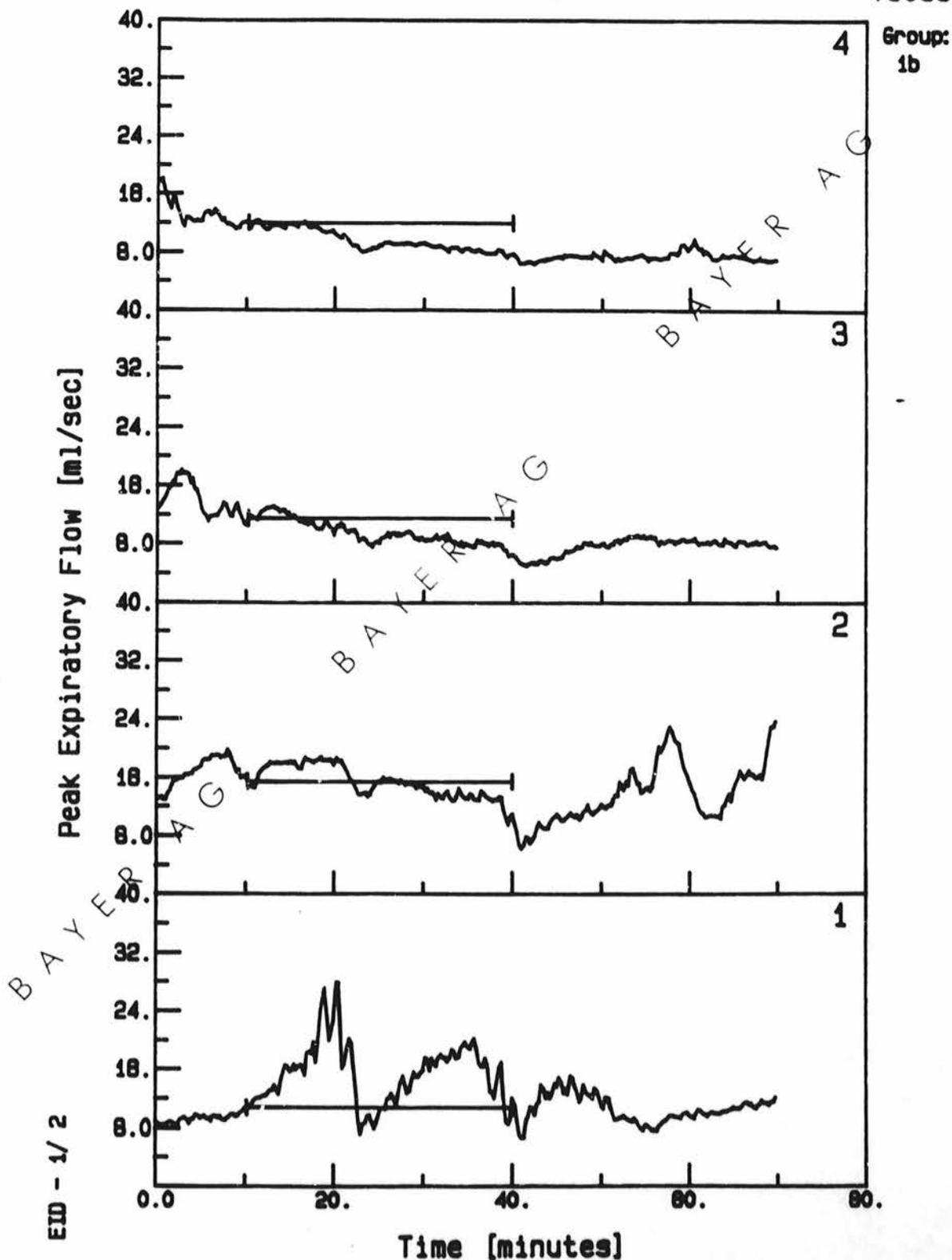
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

TC039897

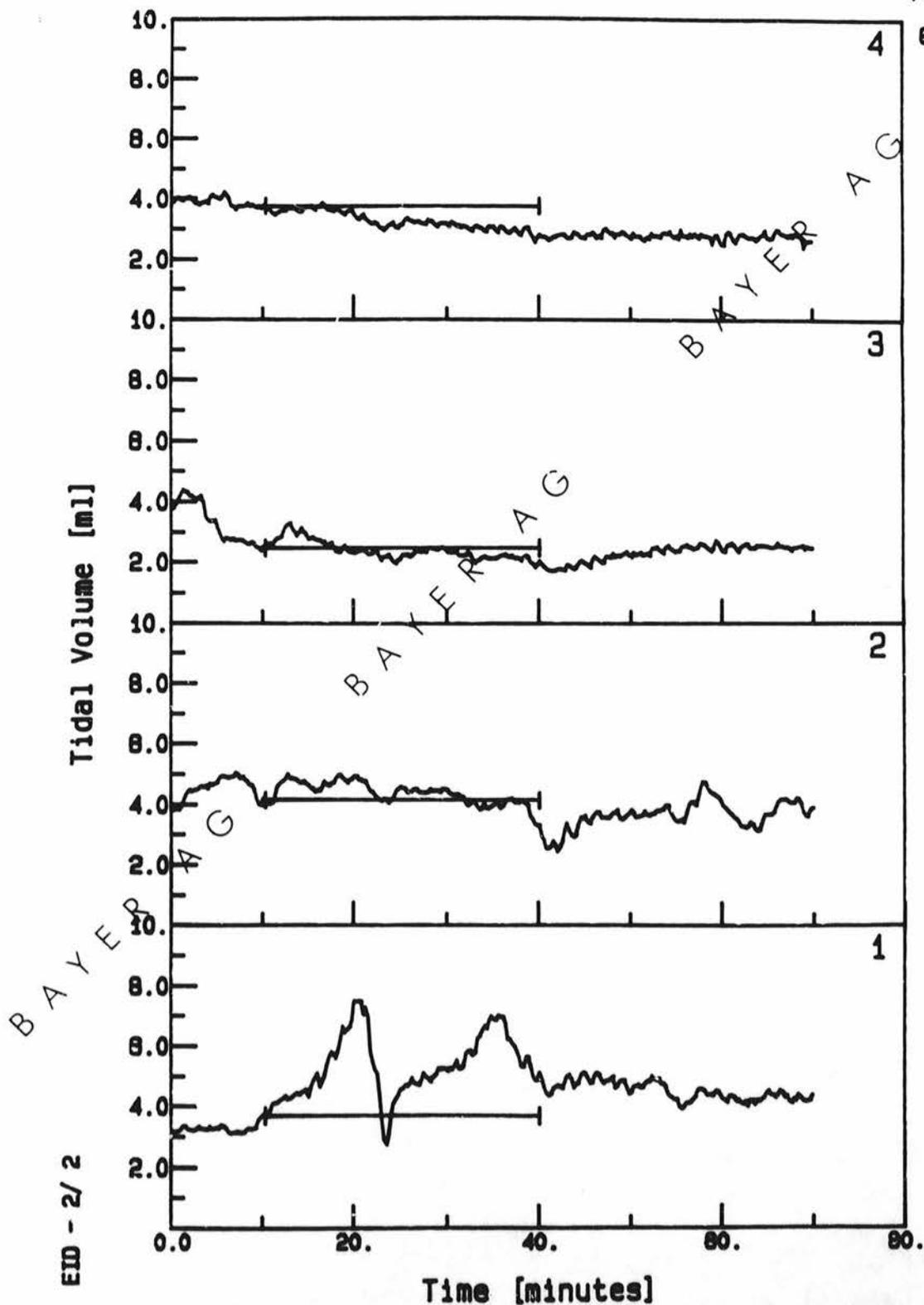


LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

Group:
1b

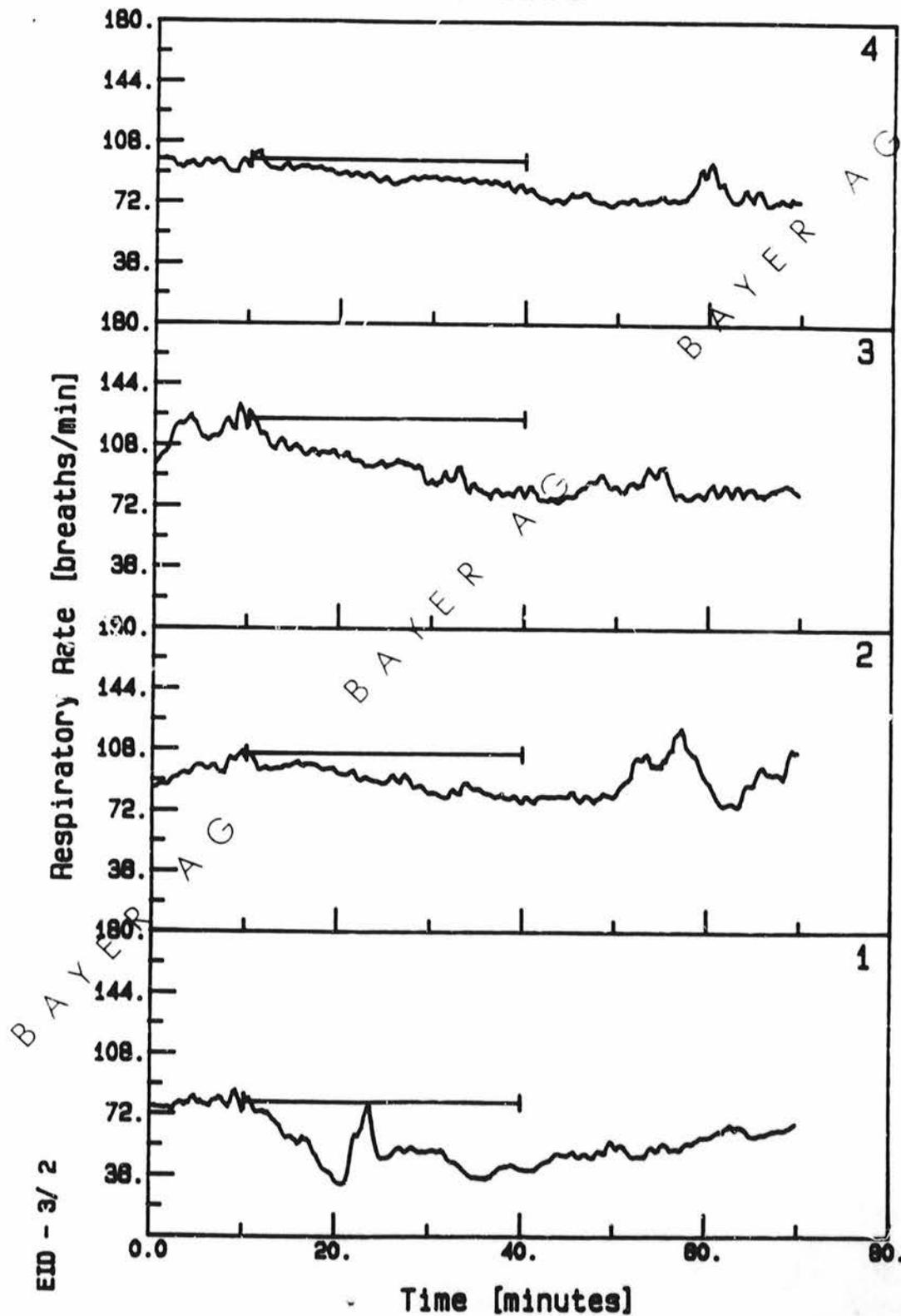


LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

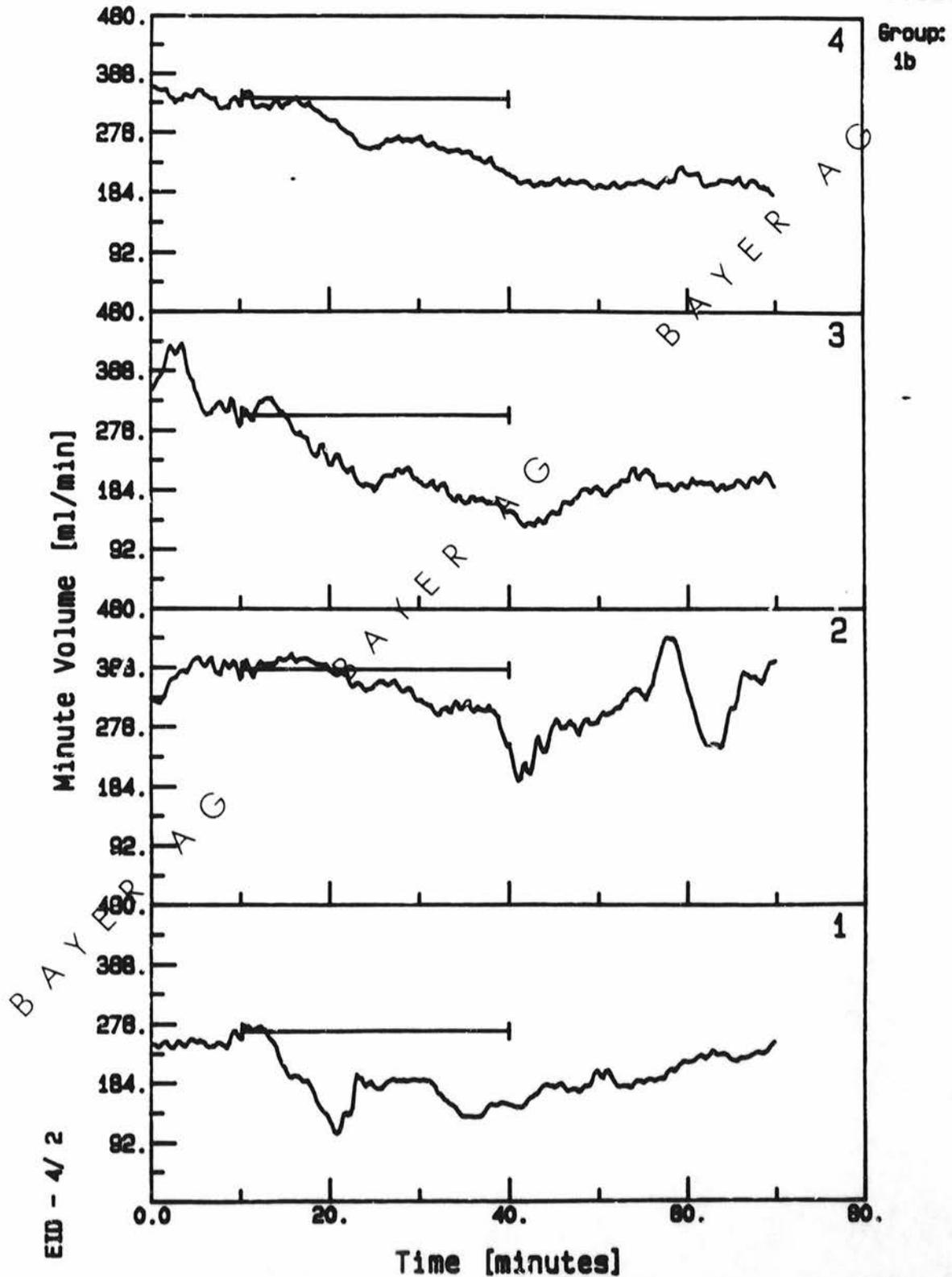
Group:
1b



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

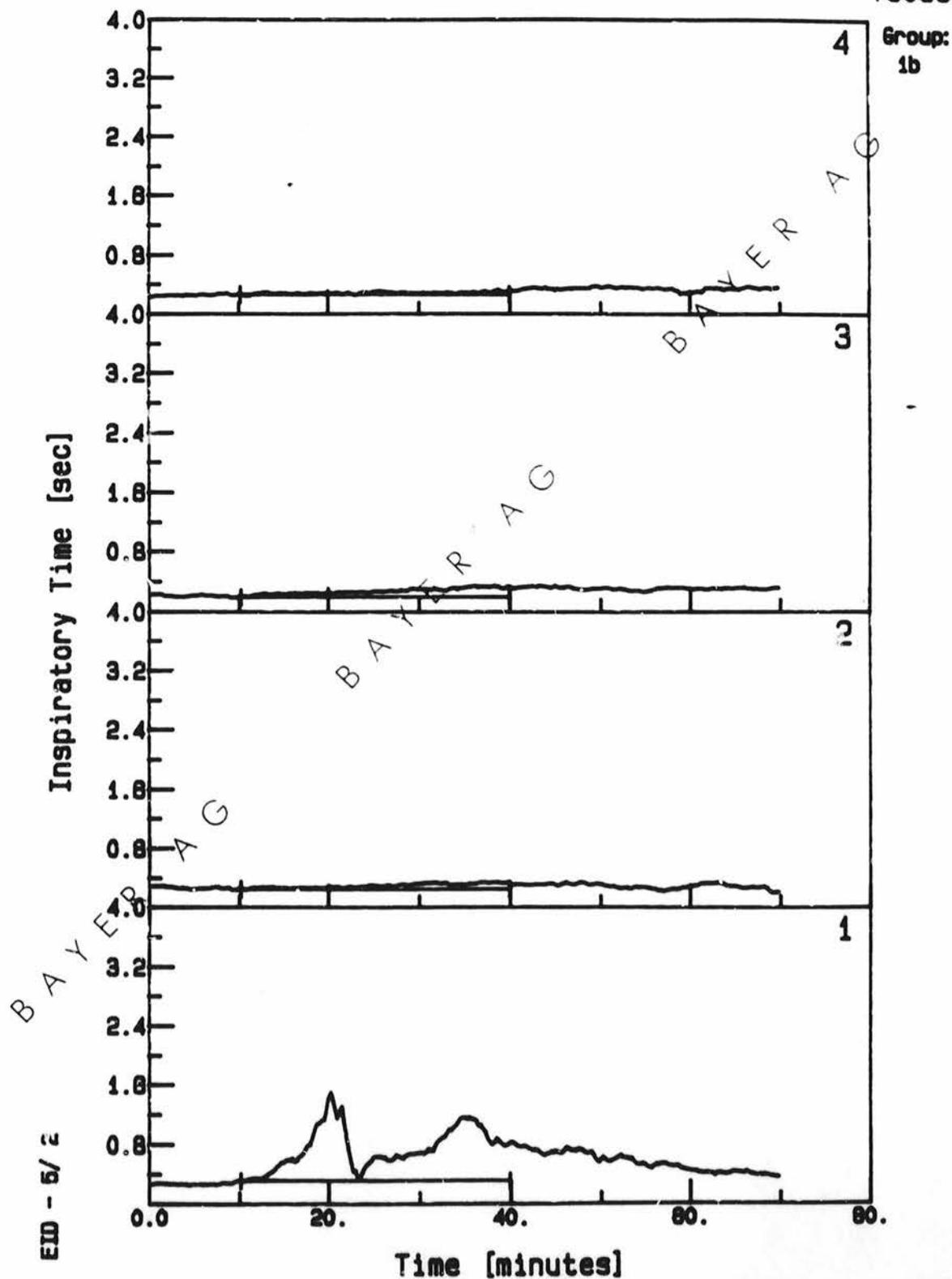
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

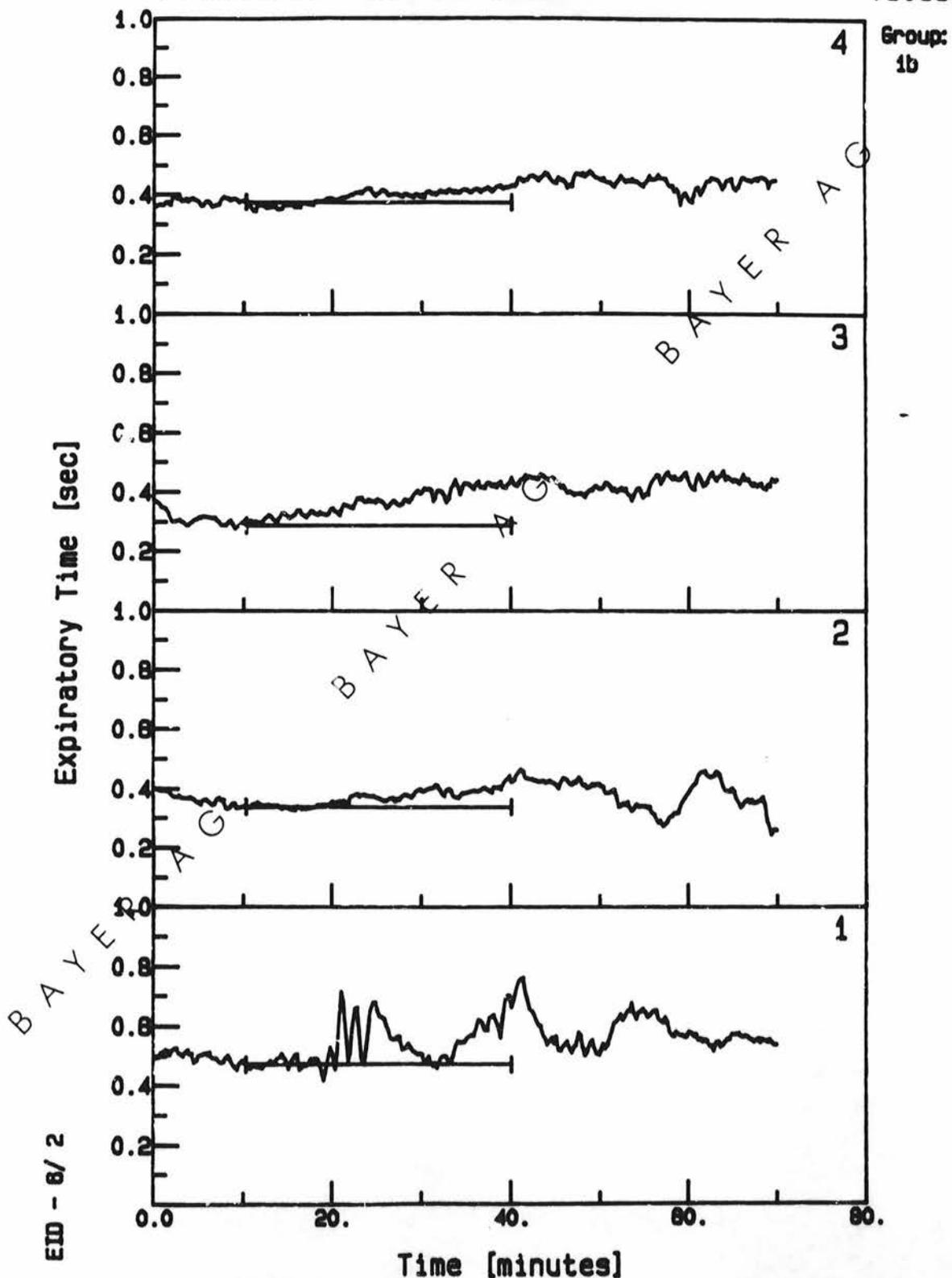
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

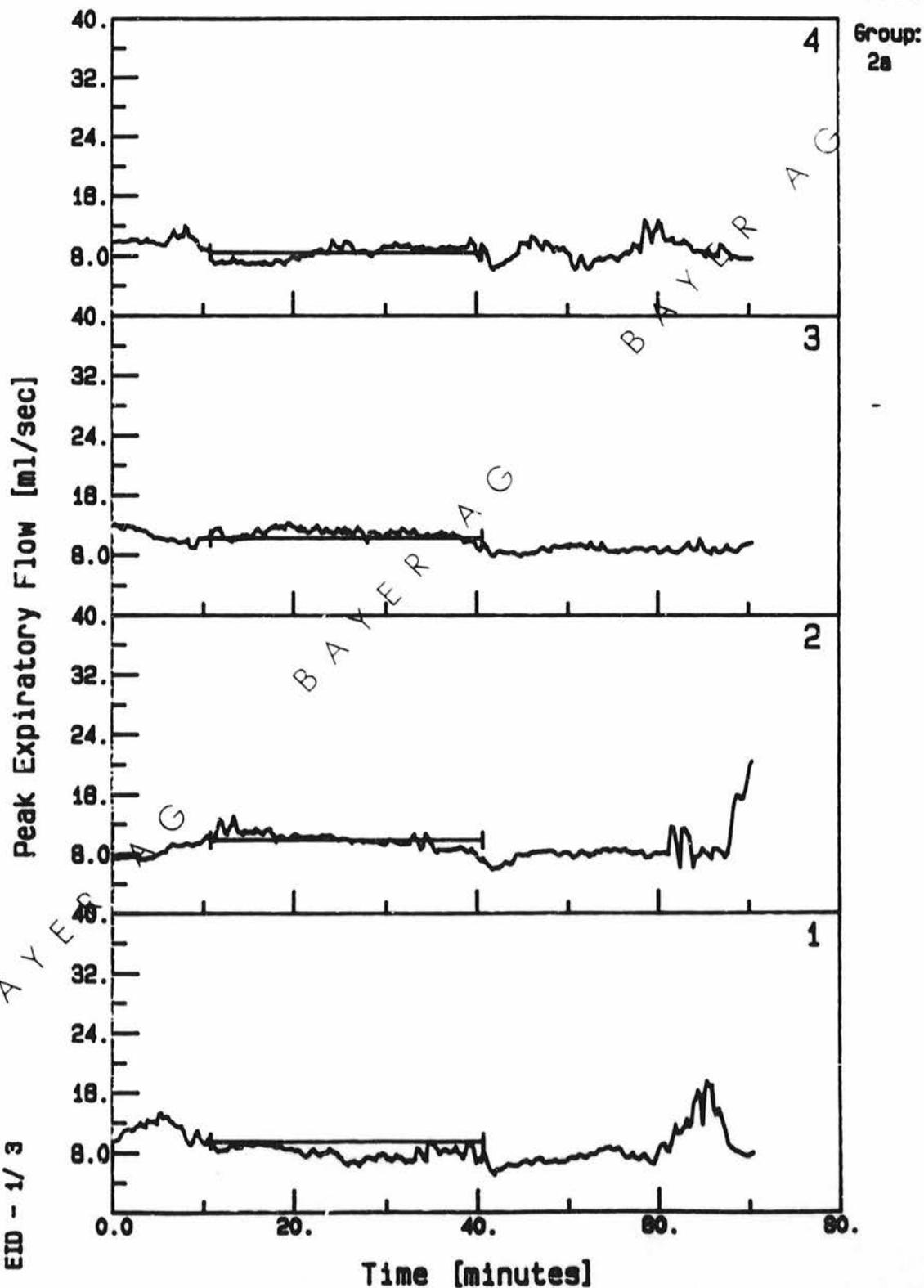
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

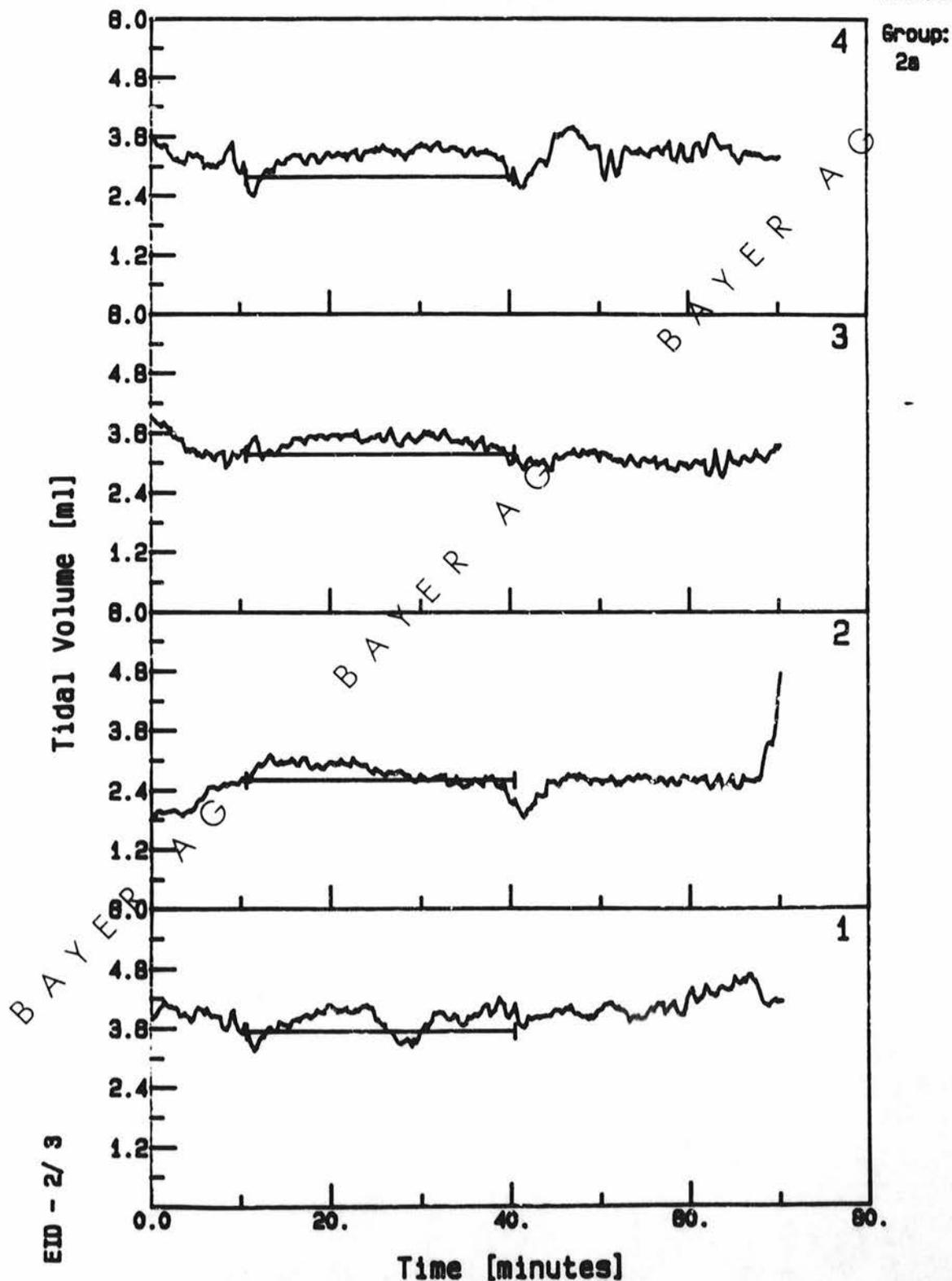
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

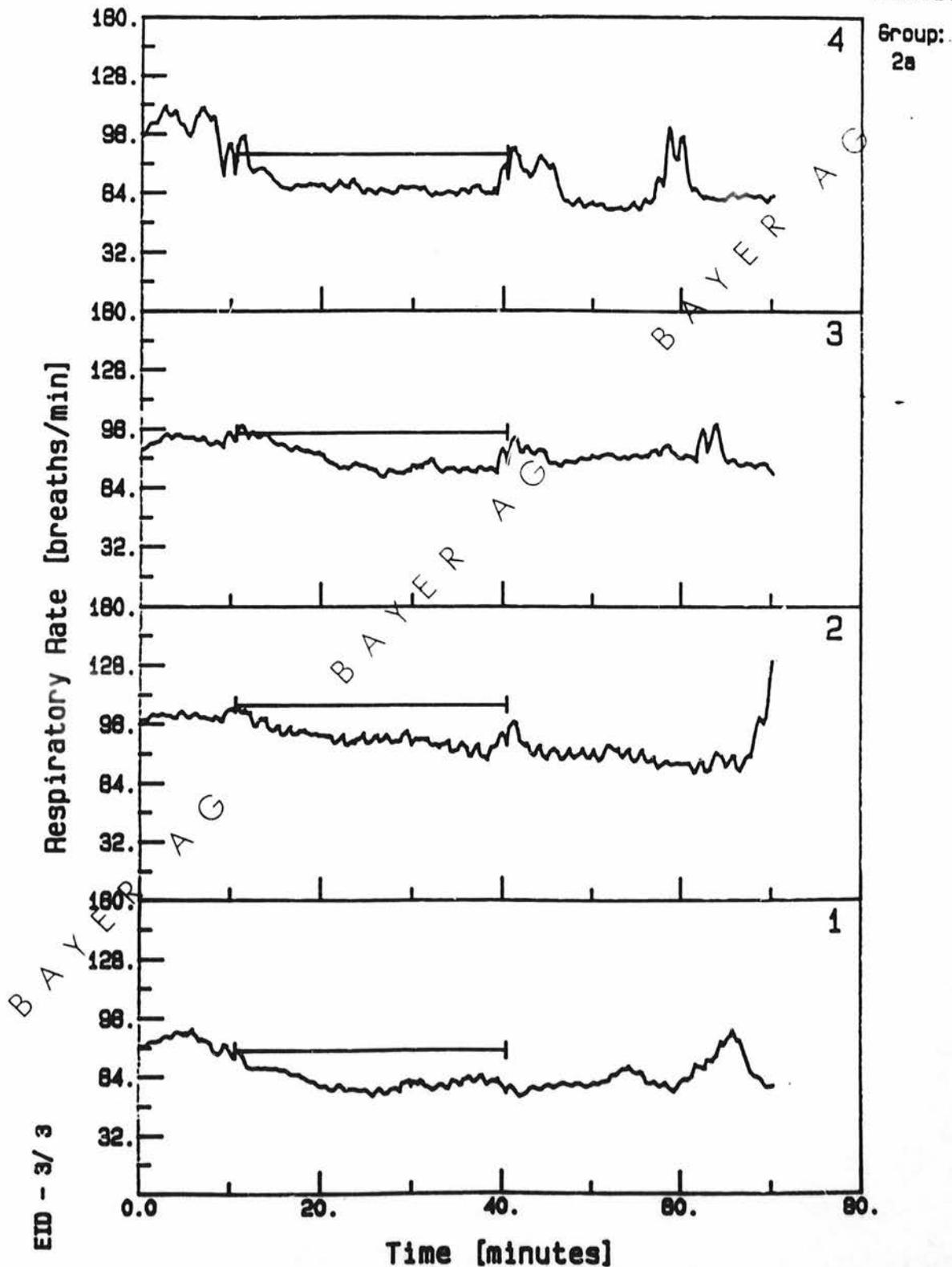
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

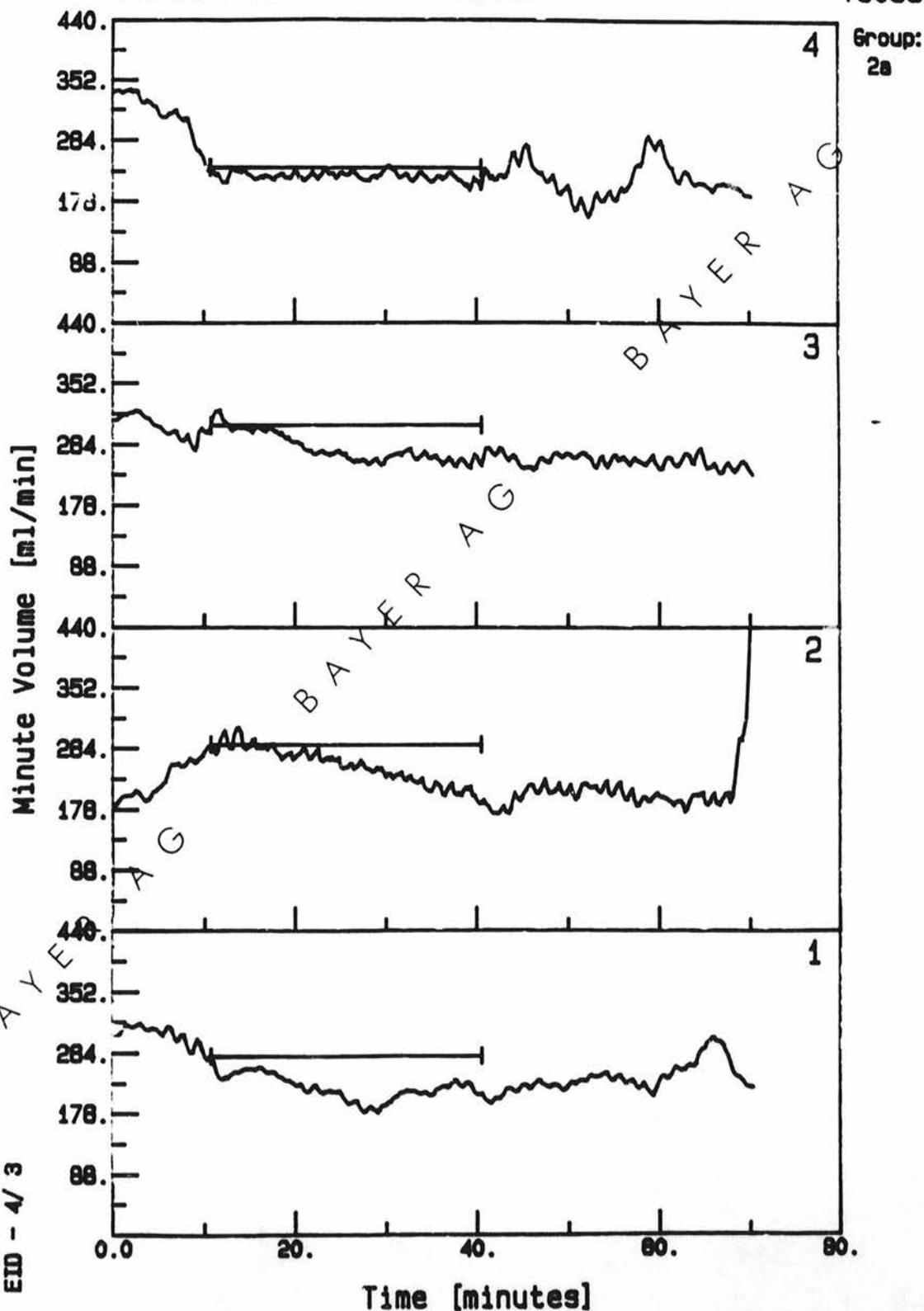
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

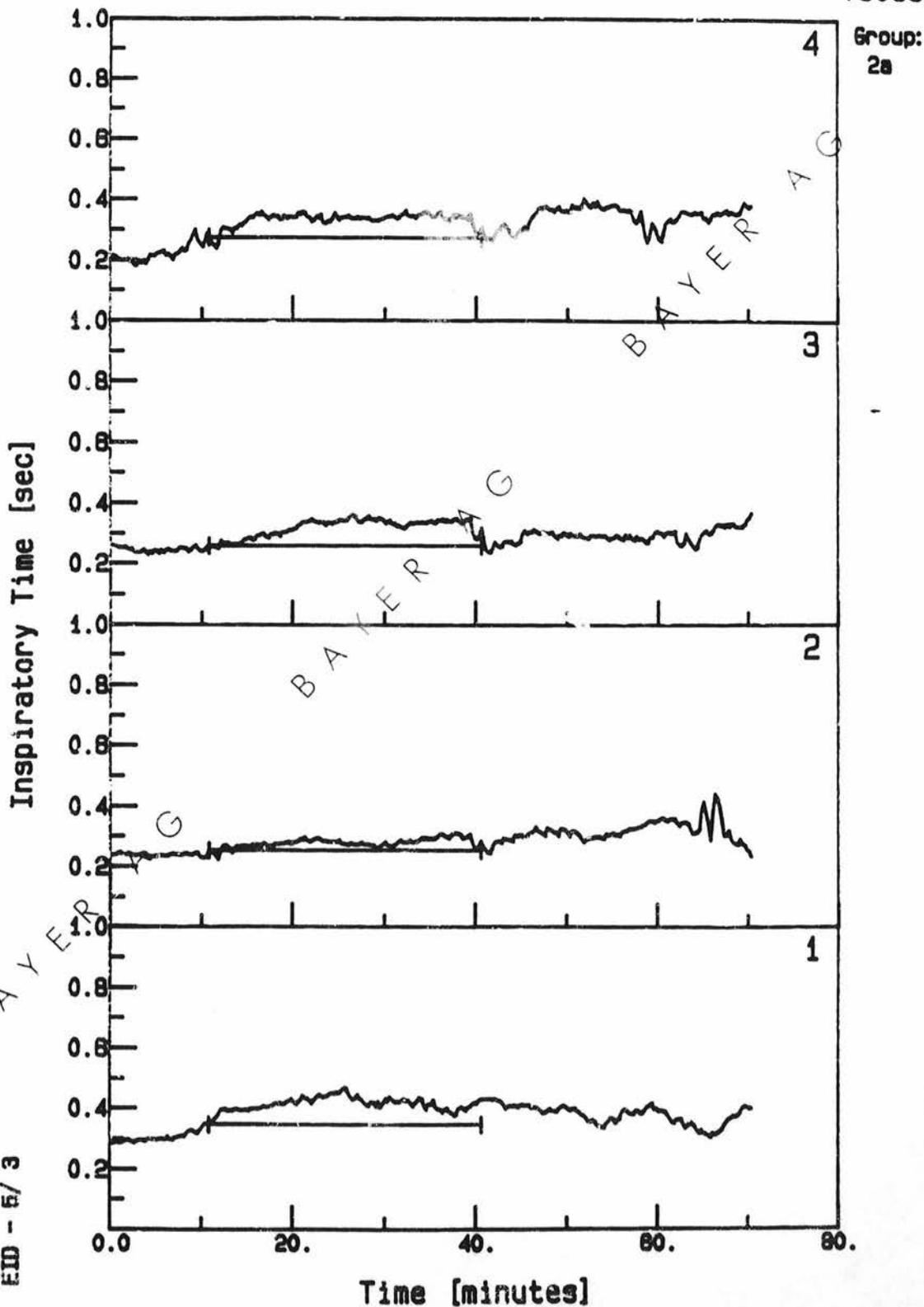
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

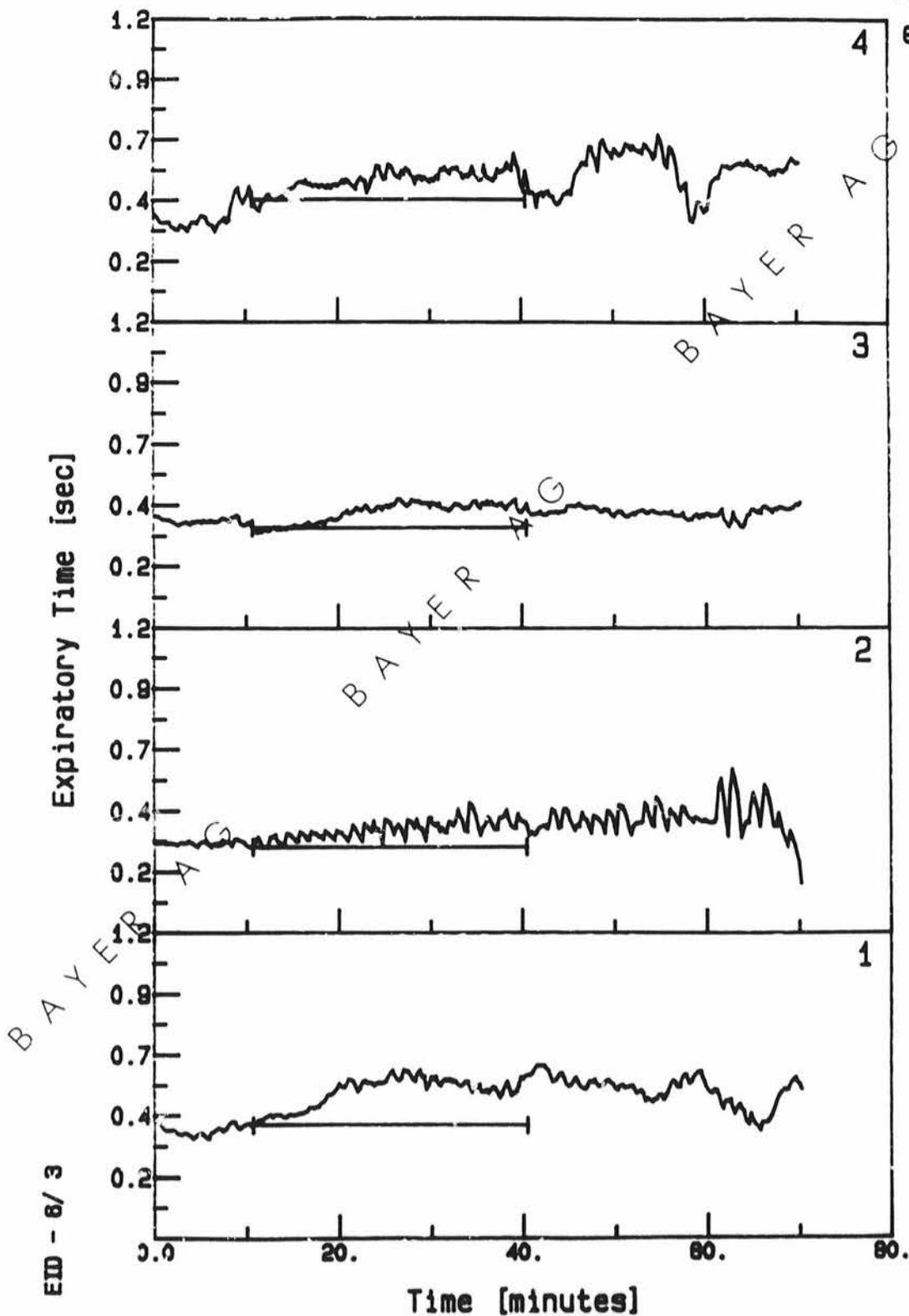


LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

Group:
2a

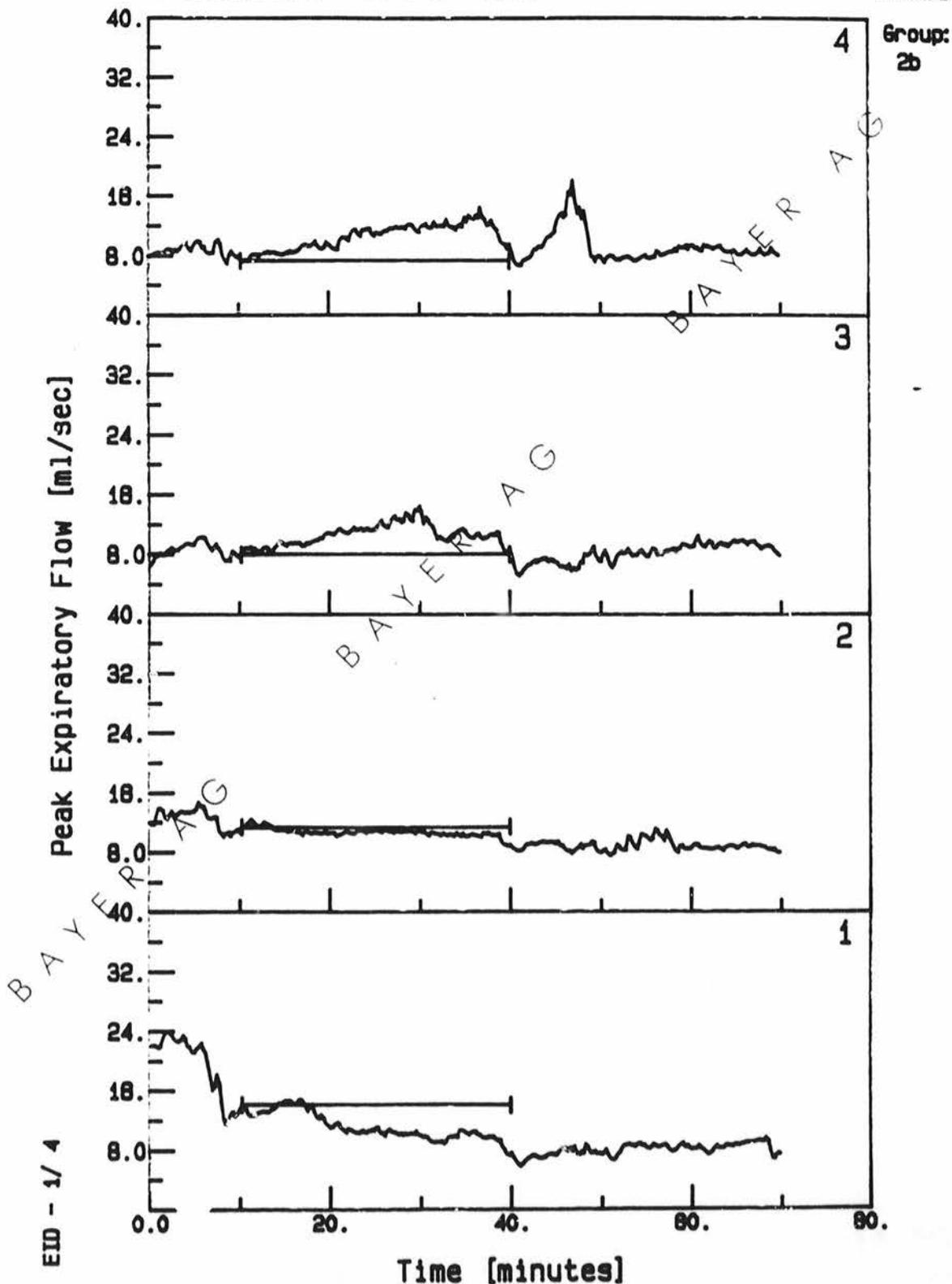


EID - 8/3

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

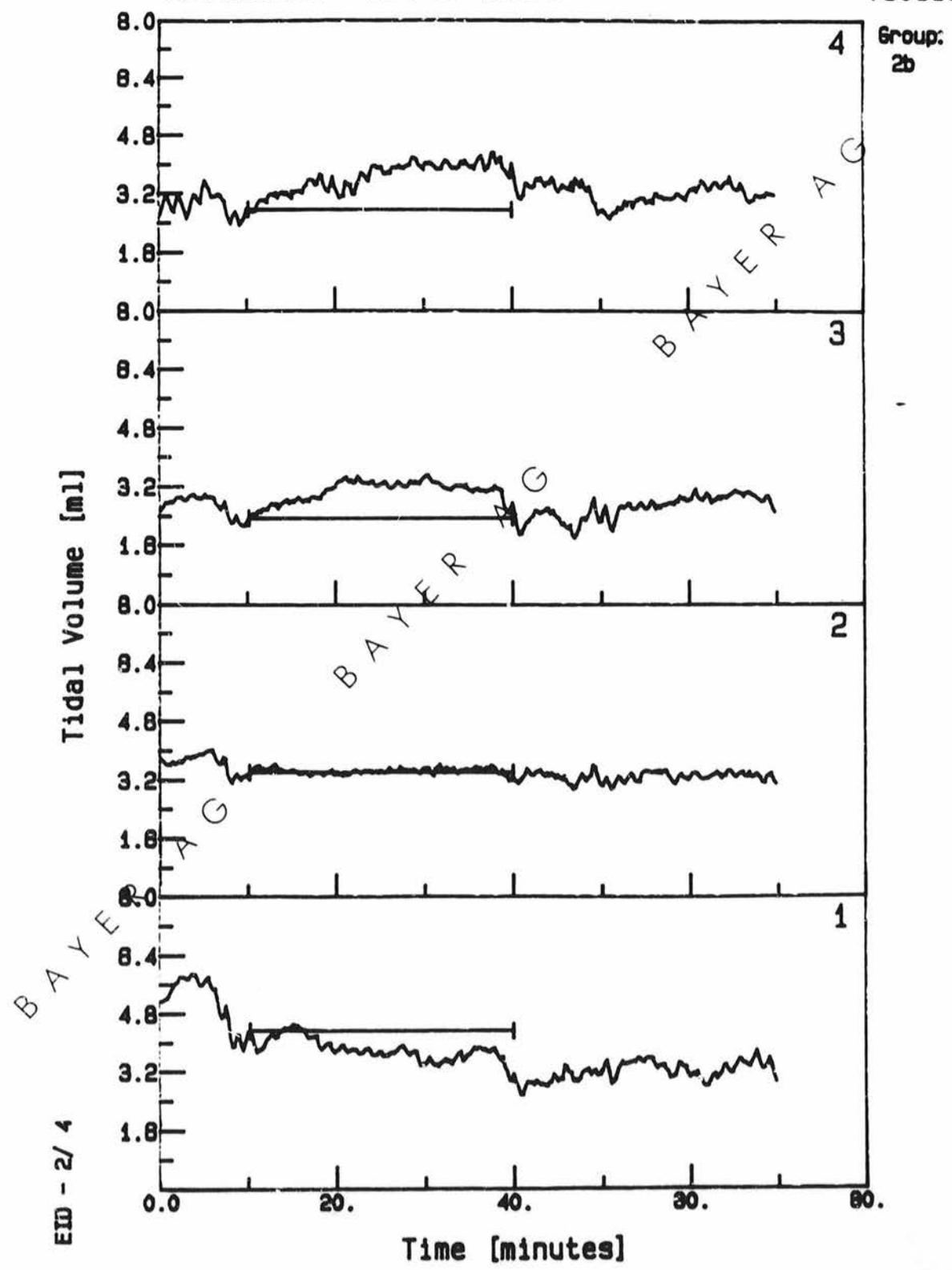
T6039897



LUNG SENSITIZATION-INDICATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

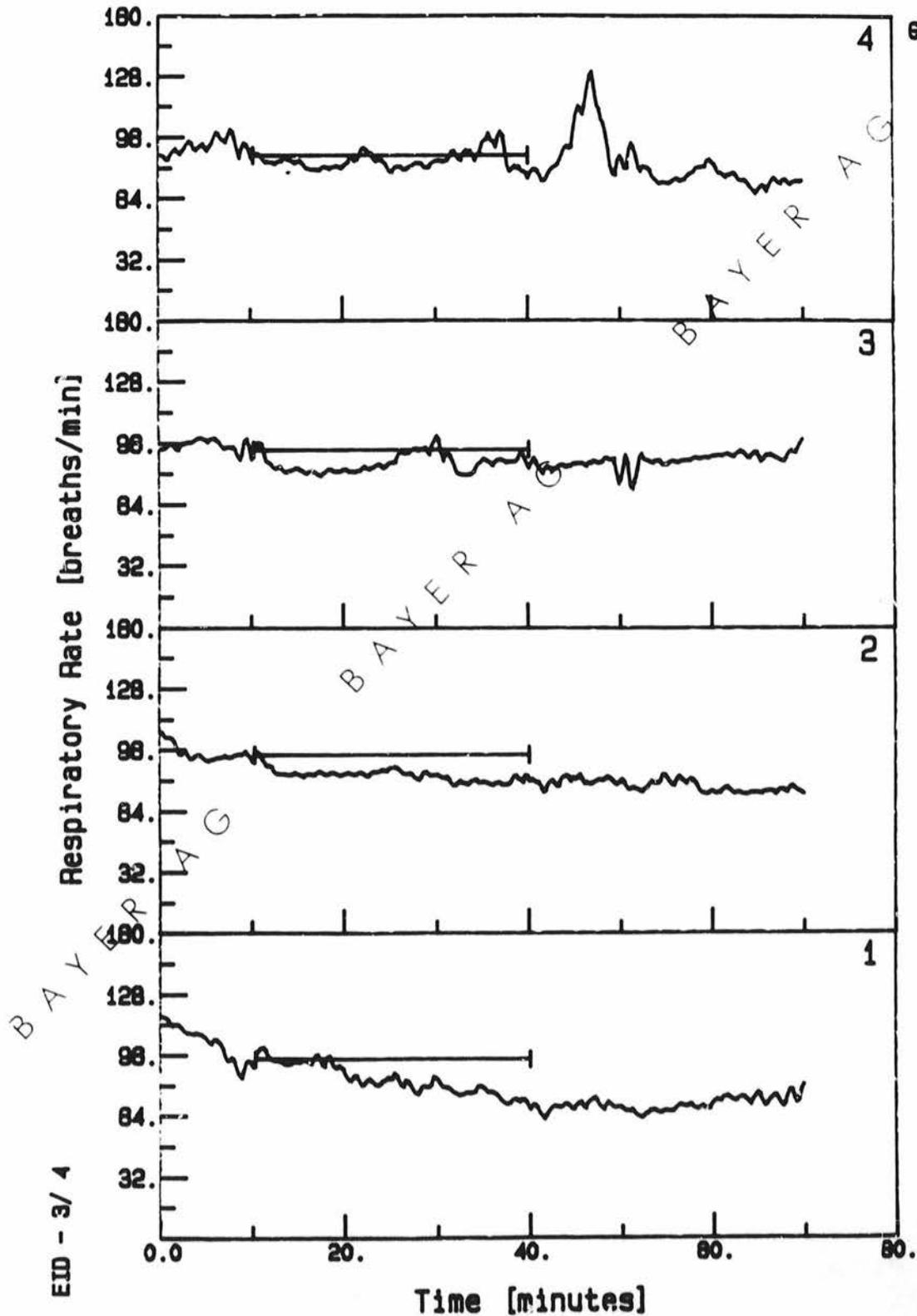


LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

Group:
2b

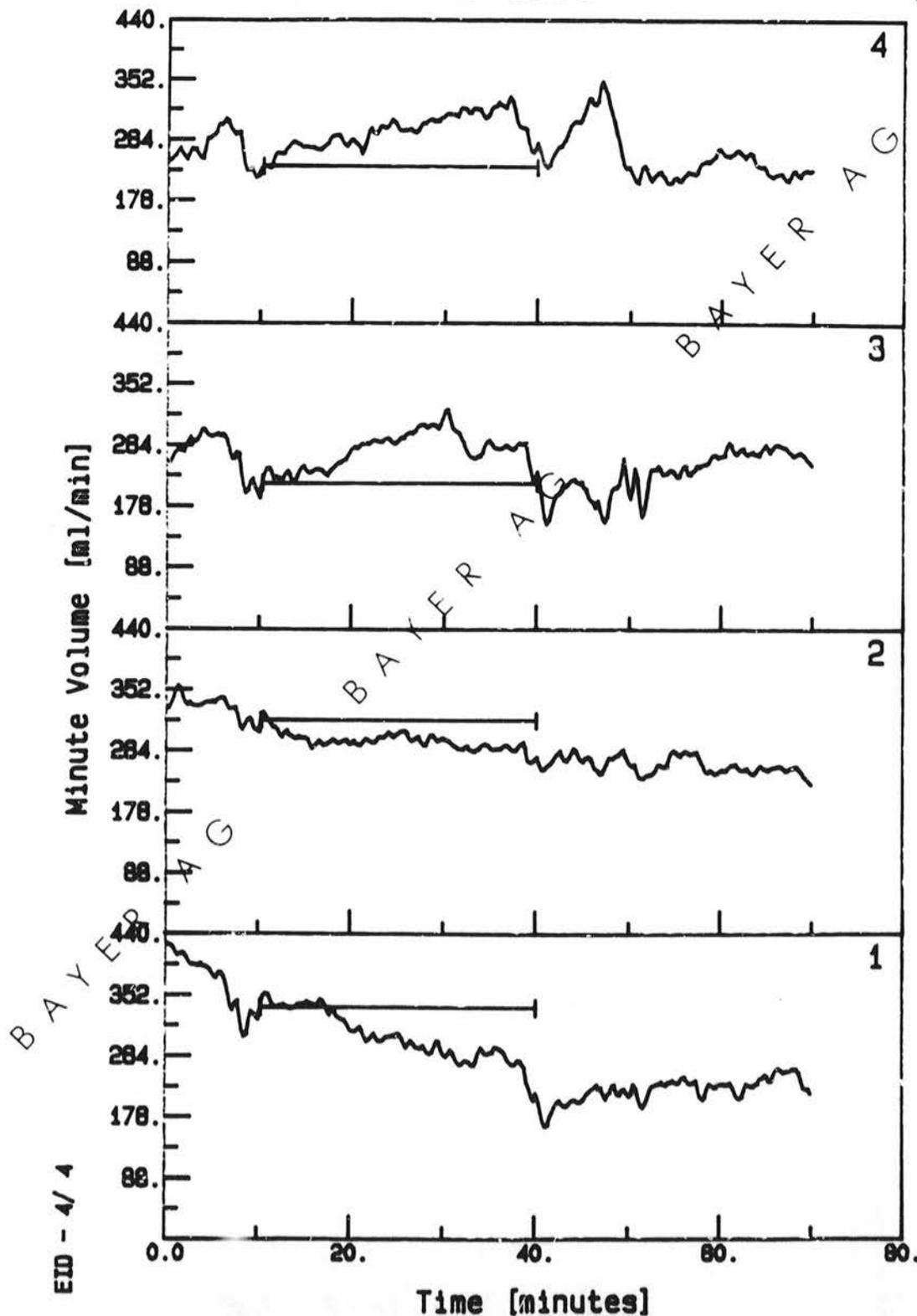


LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897

Group:
2b



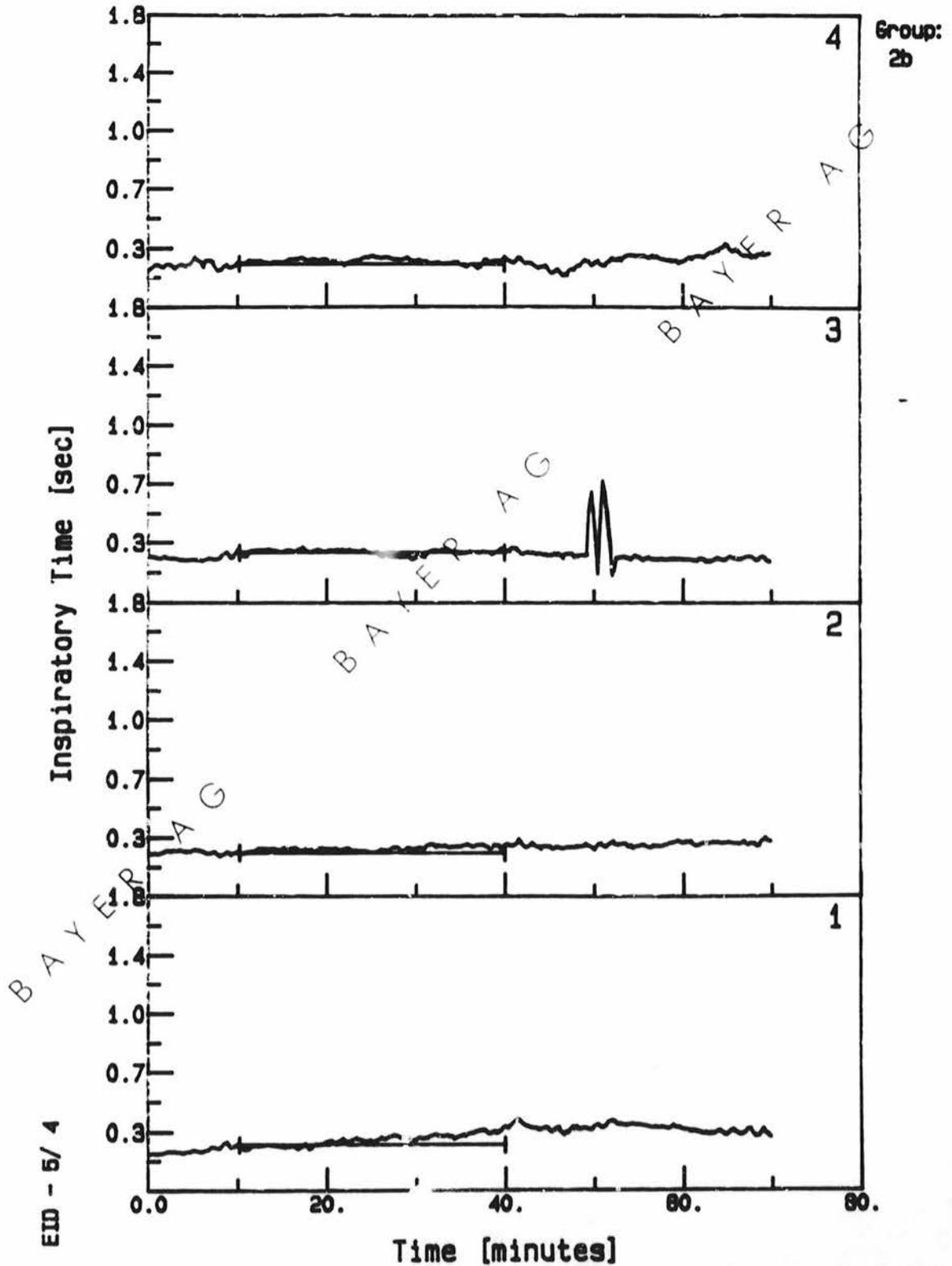
EID - 4/4

Time [minutes]

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

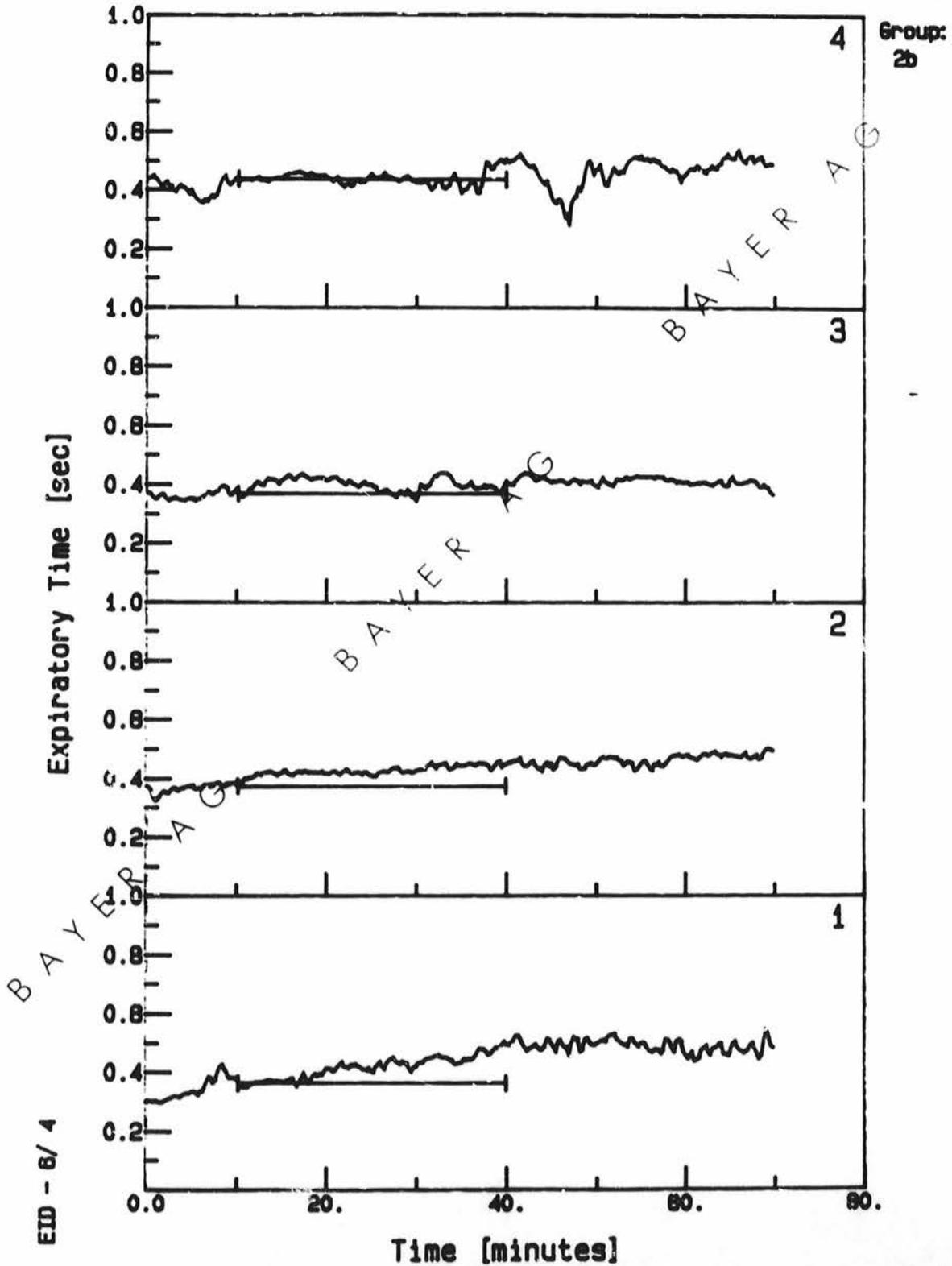
T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Desmodur VPPU 1806

T6039897



LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE
 Study-no.: T6039897
 Substance: Desmodur VPPU 1806

SUMMARY TABLE

(Data relative to control-period in %)

Group:	Min./ Max.	PEF	TV	RATE	MV	IT	ET
1a	min.	57.0	82.4	74.8	64.1	89.9	96.6
	max.	130.6	112.9	106.8	106.0	148.4	129.0
1b	min.	46.2	74.7	70.8	52.9	95.2	93.3
	max.	126.8	120.7	109.5	105.4	229.5	136.3
2a	min.	62.5	85.6	73.5	74.1	93.0	94.3
	max.	119.2	116.4	105.0	105.0	141.8	140.5
2b	min.	52.3	71.8	75.3	64.6	94.5	95.0
	max.	114.2	112.1	104.8	107.1	161.2	131.4

BAYER AG

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodin VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
1	00:00:15	.3	9.05	3.32	90.8	294.3	.25	.40
2	00:00:30	.5	9.85	3.26	92.6	295.7	.25	.39
3	00:00:45	.8	10.25	3.01	96.2	288.4	.24	.39
4	00:01:00	1.0	10.65	3.14	93.7	283.2	.25	.39
5	00:01:15	1.3	10.03	3.07	93.1	277.1	.26	.40
6	00:01:30	1.5	10.05	3.18	91.5	277.6	.26	.40
7	00:01:45	1.8	10.48	3.17	91.9	281.8	.26	.40
8	00:02:00	2.0	10.50	3.16	93.3	284.5	.26	.40
9	00:02:15	2.3	10.55	2.94	94.1	278.9	.24	.39
10	00:02:30	2.5	9.80	3.03	93.7	271.5	.25	.40
11	00:02:45	2.8	10.83	3.24	92.7	281.7	.26	.39
12	00:03:00	3.0	11.60	3.44	92.1	295.3	.26	.39
13	00:03:15	3.3	12.80	3.34	94.5	298.8	.26	.39
14	00:03:30	3.5	11.48	3.51	91.8	297.0	.28	.40
15	00:03:45	3.8	10.95	3.30	90.7	292.5	.26	.40
16	00:04:00	4.0	11.63	3.37	91.4	290.5	.27	.39
17	00:04:15	4.3	12.28	3.31	92.9	297.6	.26	.39
18	00:04:30	4.5	11.83	3.35	93.2	291.2	.27	.39
19	00:04:45	4.8	12.60	3.76	93.5	300.7	.28	.39
20	00:05:00	5.0	13.63	3.55	94.4	309.3	.27	.37
21	00:05:15	5.3	12.13	3.65	92.2	309.2	.28	.39
22	00:05:30	5.5	12.00	3.67	90.0	305.9	.28	.39
23	00:05:45	5.8	12.15	3.46	89.6	301.2	.28	.40
24	00:06:00	6.0	11.05	3.48	87.5	290.3	.29	.41
25	00:06:15	6.3	11.05	3.49	86.6	288.3	.29	.41
26	00:06:30	6.5	11.53	3.38	87.7	286.5	.28	.41
27	00:06:45	6.8	11.23	3.46	88.1	286.1	.30	.41
28	00:07:00	7.0	11.17	3.49	85.6	285.2	.30	.42
29	00:07:15	7.3	10.60	3.16	88.0	278.8	.28	.41
30	00:07:30	7.5	10.98	3.03	91.1	269.9	.28	.42
31	00:07:45	7.8	9.20	3.11	84.3	252.3	.30	.44
32	00:08:00	8.0	10.28	3.21	84.0	257.1	.30	.42
33	00:08:15	8.3	11.10	3.41	86.5	273.4	.29	.42
34	00:08:30	8.5	11.88	3.29	90.3	279.5	.28	.42
35	00:08:45	8.	10.13	3.20	87.3	276.3	.30	.42
36	00:09:00	9.0	10.20	3.18	85.6	267.7	.29	.42
37	00:09:15	9.3	10.10	3.16	85.4	263.6	.30	.42
38	00:09:30	9.5	10.25	3.03	84.8	254.3	.29	.42
39	00:09:45	9.8	10.68	3.22	86.7	266.1	.29	.41
40	00:10:00	10.0	10.95	3.24	87.5	279.1	.28	.41
1	00:00:15	10.3	10.98	2.65	120.0	308.4	.21	.32
2	00:00:30	10.5	9.68	2.78	105.8	280.9	.25	.37

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
3	00:00:45	10.8	9.00	2.74	97.9	262.8	.28	.39
4	00:01:00	11.0	8.95	2.84	90.8	247.3	.30	.41
5	00:01:15	11.3	8.50	2.83	85.9	237.2	.31	.42
6	00:01:30	11.5	8.88	2.99	83.6	239.3	.31	.43
7	00:01:45	11.8	9.10	3.13	80.2	232.6	.33	.45
8	00:02:00	12.0	9.18	3.01	80.6	234.7	.32	.42
9	00:02:15	12.3	9.65	3.16	81.2	245.0	.32	.43
10	00:02:30	12.5	10.30	3.23	81.0	248.4	.32	.43
11	00:02:45	12.8	9.83	3.08	82.6	250.0	.32	.42
12	00:03:00	13.0	10.03	3.22	82.1	254.5	.33	.43
13	00:03:15	13.3	10.52	3.27	83.4	250.5	.31	.42
14	00:03:30	13.5	10.28	3.33	84.9	266.6	.31	.42
15	00:03:45	13.8	10.45	3.08	86.0	265.5	.30	.41
16	00:04:00	14.0	10.65	3.22	86.4	264.9	.33	.42
17	00:04:15	14.3	11.18	3.27	87.2	275.5	.31	.42
18	00:04:30	14.5	10.63	3.29	83.8	272.9	.32	.44
19	00:04:45	14.8	10.43	3.31	81.6	265.9	.34	.45
20	00:05:00	15.0	10.65	3.26	80.1	257.4	.32	.44
21	00:05:15	15.3	9.33	3.14	80.0	249.2	.34	.45
22	00:05:30	15.5	10.30	3.31	79.4	256.6	.33	.45
23	00:05:45	15.8	10.18	3.08	80.9	254.6	.33	.45
24	00:06:00	16.0	10.40	3.31	80.2	258.7	.34	.45
25	00:06:15	16.3	10.27	3.27	80.5	264.3	.34	.45
26	00:06:30	16.5	10.38	3.33	79.7	262.5	.34	.45
27	00:06:45	16.8	10.53	3.42	78.2	258.4	.35	.47
28	00:07:00	17.0	9.95	3.26	78.2	253.5	.34	.45
29	00:07:15	17.3	10.27	3.34	80.8	262.1	.33	.44
30	00:07:30	17.5	9.90	3.03	82.5	260.0	.32	.44
31	00:07:45	17.8	9.80	3.16	81.3	257.9	.33	.45
32	00:08:00	18.0	9.43	3.15	79.3	252.2	.34	.48
33	00:08:15	18.3	9.58	3.20	79.5	251.6	.32	.44
34	00:08:30	18.5	9.50	3.19	79.4	252.1	.33	.45
35	00:08:45	18.8	9.08	3.03	79.7	244.1	.32	.44
36	00:09:00	19.0	9.15	3.03	80.4	244.2	.32	.44
37	00:09:15	19.3	9.55	3.16	79.3	241.7	.33	.45
38	00:09:30	19.5	9.93	3.06	80.5	243.1	.32	.44
39	00:09:45	19.8	8.73	3.07	79.2	237.7	.34	.46
40	00:10:00	20.0	8.75	3.00	78.1	235.2	.33	.45
41	00:10:15	20.3	8.48	2.95	78.1	233.3	.34	.45
42	00:10:30	20.5	8.73	3.05	78.2	229.4	.34	.45
43	00:10:45	20.8	8.93	3.15	77.4	233.4	.35	.46
44	00:11:00	21.0	8.75	3.05	76.9	235.7	.35	.46

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
45	00:11:15	21.3	9.20	2.87	78.1	230.7	.33	.45
46	00:11:30	21.5	9.03	3.16	78.9	234.2	.36	.46
47	00:11:45	21.8	10.25	3.00	79.9	239.7	.34	.44
48	00:12:00	22.0	9.05	3.18	79.3	240.8	.34	.46
49	00:12:15	22.3	8.68	3.06	77.8	236.2	.35	.46
50	00:12:30	22.5	9.08	3.20	76.4	234.9	.37	.47
51	00:12:45	22.8	9.08	3.17	76.9	240.7	.36	.46
52	00:13:00	23.0	9.08	3.12	77.2	242.8	.35	.45
53	00:13:15	23.3	9.23	3.04	80.6	242.4	.34	.44
54	00:13:30	23.5	10.25	3.04	85.2	239.8	.33	.44
55	00:13:45	23.8	8.85	3.12	80.7	233.7	.36	.45
56	00:14:00	24.0	9.25	3.10	77.4	232.2	.36	.47
57	00:14:15	24.3	8.80	3.05	78.2	235.7	.36	.45
58	00:14:30	24.5	8.88	3.16	77.8	235.3	.36	.46
59	00:14:45	24.8	8.53	3.06	76.8	229.5	.36	.46
60	00:15:00	25.0	8.45	3.15	75.3	228.9	.37	.47
61	00:15:15	25.3	8.60	3.14	75.0	227.2	.36	.46
62	00:15:30	25.5	8.95	3.19	75.7	230.8	.36	.46
63	00:15:45	25.8	8.90	3.18	75.1	232.0	.37	.46
64	00:16:00	26.0	8.95	3.35	74.2	230.2	.37	.48
65	00:16:15	26.3	9.08	3.09	72.6	221.7	.38	.46
66	00:16:30	26.5	8.68	3.07	74.7	219.7	.37	.46
67	00:16:45	26.8	8.13	2.95	74.1	213.7	.37	.46
68	00:17:00	27.0	8.75	3.03	76.3	218.8	.35	.47
69	00:17:15	27.3	9.13	3.20	76.3	225.9	.37	.46
70	00:17:30	27.5	10.15	3.18	77.7	235.7	.35	.44
71	00:17:45	27.8	10.38	3.31	82.1	251.5	.35	.42
72	00:18:00	28.0	10.40	3.39	81.5	263.4	.35	.43
73	00:18:15	28.3	10.45	3.37	80.4	265.4	.36	.44
74	00:18:30	28.5	9.38	3.24	76.9	243.9	.37	.48
75	00:18:45	28.8	9.83	3.23	76.4	242.1	.36	.45
76	00:19:00	29.0	11.33	3.29	77.3	245.7	.36	.43
77	00:19:15	29.3	10.15	3.44	78.0	252.1	.37	.44
78	00:19:30	29.5	11.48	3.39	80.4	254.7	.35	.41
79	00:19:45	29.8	11.30	3.66	80.6	268.2	.36	.42
80	00:20:00	30.0	11.63	3.34	81.4	262.4	.35	.43
81	00:20:15	30.3	11.63	3.38	84.1	262.3	.34	.41
82	00:20:30	30.5	11.43	3.55	83.1	268.8	.36	.42
83	00:20:45	30.8	11.53	3.53	81.9	272.8	.36	.42
84	00:21:00	31.0	11.60	3.41	80.3	267.1	.37	.41
85	00:21:15	31.3	11.48	3.43	78.8	248.4	.38	.44
86	00:21:30	31.5	11.85	3.18	80.6	239.1	.35	.42

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VIFU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
87	00:21:45	31.8	10.33	3.40	78.5	240.5	.37	.44
88	00:22:00	32.0	11.15	3.49	76.6	248.7	.37	.44
89	00:22:15	32.3	9.52	3.28	76.6	245.3	.37	.43
90	00:22:30	32.5	10.73	3.38	77.7	245.6	.37	.43
91	00:22:45	32.8	11.55	3.14	82.8	243.8	.34	.40
92	00:23:00	33.0	12.00	3.18	90.4	246.5	.35	.41
93	00:23:15	33.3	13.07	3.36	88.7	257.0	.38	.42
94	00:23:30	33.5	13.63	3.39	85.4	255.4	.40	.42
95	00:23:45	33.8	14.55	3.63	86.8	264.5	.40	.41
96	00:24:00	34.0	15.85	3.97	85.2	279.5	.39	.41
97	00:24:15	34.3	13.00	3.65	80.8	275.0	.39	.43
98	00:24:30	34.5	12.65	3.65	79.3	274.6	.38	.42
99	00:24:45	34.8	14.55	3.71	78.9	275.1	.40	.40
100	00:25:00	35.0	12.28	3.54	77.5	267.3	.39	.43
101	00:25:15	35.3	14.08	3.58	79.3	268.2	.39	.40
102	00:25:30	35.5	13.98	3.72	77.4	266.8	.42	.42
103	00:25:45	35.8	13.75	3.66	75.9	261.0	.40	.43
104	00:26:00	36.0	12.27	3.56	76.5	258.0	.38	.42
105	00:26:15	36.3	14.75	3.57	82.4	261.1	.35	.40
106	00:26:30	36.5	11.82	3.65	80.7	261.2	.38	.42
107	00:26:45	36.8	12.03	3.52	80.9	265.3	.35	.40
108	00:27:00	37.0	12.00	3.68	81.7	254.1	.38	.43
109	00:27:15	37.3	10.77	3.42	77.2	249.5	.38	.45
110	00:27:30	37.5	9.77	3.32	74.8	241.1	.38	.46
111	00:27:45	37.8	9.40	3.14	75.2	237.6	.38	.45
112	00:28:00	38.0	9.20	3.12	73.2	224.2	.38	.48
113	00:28:15	38.3	9.28	3.20	72.6	219.2	.38	.47
114	00:28:30	38.5	9.73	3.34	72.2	225.0	.39	.47
115	00:28:45	38.8	10.28	3.38	72.7	233.8	.36	.47
116	00:29:00	39.0	9.80	3.33	73.4	238.8	.38	.48
117	00:29:15	39.3	10.15	3.54	70.8	231.2	.38	.50
118	00:29:30	39.5	10.92	3.29	72.1	227.3	.40	.45
119	00:29:45	39.8	9.88	3.37	72.3	233.7	.39	.47
120	00:30:00	40.0	10.10	3.41	72.4	239.0	.39	.46
1	00:00:15	40.3	6.43	2.61	77.4	184.2	.38	.49
2	00:00:30	40.5	6.18	2.46	71.7	180.1	.40	.50
3	00:00:45	40.8	6.35	2.78	68.7	177.6	.41	.52
4	00:01:00	41.0	6.35	2.77	66.9	178.9	.41	.53
5	00:01:15	41.3	6.95	2.86	67.2	184.6	.40	.52
6	00:01:30	41.5	8.68	2.89	69.7	186.5	.40	.48
7	00:01:45	41.8	7.13	2.95	69.3	194.9	.40	.49
8	00:02:00	42.0	7.33	2.96	69.5	201.6	.40	.49

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min	MV ml/min.	IT sec	ET sec
9	00:02:15	42.3	7.25	2.96	69.4	201.5	.40	.50
10	00:02:30	42.5	6.60	2.80	67.6	185.8	.41	.51
11	00:02:45	42.8	6.98	2.85	68.3	193.0	.39	.50
12	00:03:00	43.0	7.10	2.84	70.6	195.5	.38	.49
13	00:03:15	43.3	7.15	2.88	69.8	195.9	.40	.50
14	00:03:30	43.5	6.83	2.72	69.5	183.7	.39	.51
15	00:03:45	43.8	6.53	2.70	68.1	181.0	.39	.52
16	00:04:00	44.0	7.40	2.95	67.6	185.4	.39	.53
17	00:04:15	44.3	8.28	3.04	68.4	193.5	.38	.49
18	00:04:30	44.5	7.52	2.33	70.5	197.7	.38	.49
19	00:04:45	44.6	7.05	2.87	68.5	188.5	.41	.52
20	00:05:00	45.0	7.23	2.83	67.3	184.1	.39	.50
21	00:05:15	45.3	7.65	2.83	69.2	197.0	.37	.49
22	00:05:30	45.5	6.63	2.65	70.4	187.7	.37	.50
23	00:05:45	45.8	6.70	2.76	59.1	186.9	.38	.52
24	00:06:00	46.0	7.28	2.62	70.5	183.8	.35	.50
25	00:06:15	46.3	7.48	2.96	69.8	184.3	.39	.50
26	00:06:30	46.5	7.20	2.90	66.9	181.8	.38	.54
27	00:06:45	46.8	7.48	2.91	68.9	194.2	.37	.49
28	00:07:00	47.0	7.73	2.99	70.8	197.3	.37	.49
29	00:07:15	47.3	7.30	2.86	71.5	200.6	.37	.49
30	00:07:30	47.5	7.48	2.91	71.4	202.7	.37	.49
31	00:07:45	47.8	7.47	2.90	70.6	201.2	.37	.49
32	00:08:00	48.0	7.33	2.89	71.1	199.9	.37	.49
33	00:08:15	48.3	7.43	2.77	72.6	199.6	.38	.47
34	00:08:30	48.5	7.38	2.75	71.9	190.7	.36	.48
35	00:08:45	48.8	7.38	2.80	73.6	196.6	.36	.48
36	00:09:00	49.0	7.78	2.82	74.2	201.3	.36	.48
37	00:09:15	49.3	7.38	2.63	75.7	199.6	.34	.48
38	00:09:30	49.5	6.50	2.68	73.7	189.7	.37	.51
39	00:09:45	49.8	7.58	2.86	71.6	193.2	.37	.50
40	00:10:00	50.0	7.80	3.03	71.5	204.6	.36	.50
41	00:10:15	50.3	7.85	3.07	70.8	206.5	.36	.50
42	00:10:30	50.5	8.30	3.11	71.3	209.0	.36	.50
43	00:10:45	50.8	8.23	3.13	72.3	215.7	.36	.49
44	00:11:00	51.0	8.03	2.83	73.8	216.0	.36	.49
45	00:11:15	51.3	8.20	2.99	74.0	216.1	.37	.50
46	00:11:30	51.5	8.02	2.99	73.1	215.6	.38	.50
47	00:11:45	51.8	8.23	3.17	70.5	206.9	.38	.51
48	00:12:00	52.0	8.90	3.12	71.7	213.7	.37	.49
49	00:12:15	52.3	9.67	3.00	74.2	222.9	.36	.46
50	00:12:30	52.5	8.67	2.91	76.9	224.5	.38	.44

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 180f

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
51	00:12:45	52.8	7.33	2.80	75.7	207.0	.35	.47
52	00:13:00	53.0	8.50	2.96	75.0	210.6	.35	.47
53	00:13:15	53.3	8.38	2.91	76.9	219.7	.36	.45
54	00:13:30	53.5	8.35	2.92	76.3	219.0	.37	.45
55	00:13:45	53.8	8.13	2.68	79.5	213.9	.37	.45
56	00:14:00	54.0	9.25	2.58	81.7	204.3	.33	.44
57	00:14:15	54.3	6.93	2.71	81.9	196.0	.35	.47
58	00:14:30	54.5	7.40	2.92	75.6	197.6	.37	.48
59	00:14:45	54.8	9.07	2.84	81.3	208.1	.34	.45
60	00:15:00	55.0	7.85	2.88	77.7	213.6	.36	.47
61	00:15:15	55.3	8.10	2.94	76.6	222.6	.36	.47
62	00:15:30	55.5	8.00	2.93	74.8	207.8	.36	.48
63	00:15:45	55.8	7.68	2.86	74.0	203.3	.36	.48
64	00:16:00	56.0	8.25	2.82	73.8	202.3	.35	.46
65	00:16:15	56.3	8.20	2.94	75.0	207.9	.35	.47
66	00:16:30	56.5	8.35	3.00	75.0	212.1	.35	.47
67	00:16:45	56.8	7.70	2.79	74.5	206.2	.35	.48
68	00:17:00	57.0	7.93	2.87	73.8	205.3	.35	.47
69	00:17:15	57.3	7.77	2.97	73.4	207.5	.36	.48
70	00:17:30	57.5	8.02	2.79	73.6	203.0	.36	.47
71	00:17:45	57.8	7.30	2.68	74.3	191.1	.37	.48
72	00:18:00	58.0	7.98	2.87	72.6	194.7	.36	.49
73	00:18:15	58.3	7.90	2.83	71.6	199.2	.37	.49
74	00:18:30	58.5	7.63	2.85	70.9	194.7	.36	.50
75	00:18:45	58.8	8.52	2.74	71.1	193.5	.35	.48
76	00:19:00	59.0	8.25	2.90	70.3	196.5	.35	.50
77	00:19:15	59.3	9.30	2.56	78.6	202.1	.31	.44
78	00:19:30	59.5	8.23	3.04	75.3	201.1	.35	.48
79	00:19:45	59.8	8.63	2.80	76.4	208.3	.32	.45
80	00:20:00	60.0	7.55	2.80	77.1	207.3	.35	.46
81	00:20:15	60.3	7.43	2.92	74.1	207.0	.37	.47
82	00:20:30	60.5	7.13	2.69	73.6	196.3	.36	.47
83	00:20:45	60.8	7.30	2.78	72.0	191.3	.35	.49
84	00:21:00	61.0	7.15	2.65	72.3	186.9	.36	.48
85	00:21:15	61.3	6.83	2.59	71.9	186.9	.36	.49
86	00:21:30	61.5	6.60	2.60	72.2	181.2	.36	.48
87	00:21:45	61.8	7.30	2.55	73.4	182.1	.34	.47
88	00:22:00	62.0	7.18	2.81	73.5	183.3	.36	.49
89	00:22:15	62.3	8.20	2.79	71.7	191.2	.35	.49
90	00:22:30	62.5	7.68	2.90	73.5	204.6	.35	.48
91	00:22:45	62.8	7.90	3.06	72.1	206.8	.36	.49
92	00:23:00	63.0	7.88	2.92	71.7	206.1	.35	.48

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
: 93	00:23:15	63.3	7.78	2.91	73.3	208.1	.36	.48
: 94	00:23:30	63.5	7.33	2.68	74.1	202.2	.34	.46
: 95	00:23:45	63.8	7.57	2.87	74.1	201.3	.35	.47
: 96	00:24:00	64.0	7.45	2.66	75.1	198.8	.35	.46
: 97	00:24:15	64.3	7.02	2.67	74.1	195.3	.37	.47
: 98	00:24:30	64.5	7.40	2.71	71.6	187.9	.36	.49
: 99	00:24:45	64.8	8.75	2.31	84.5	187.0	.32	.43
: 100	00:25:00	65.0	8.15	2.84	86.2	198.3	.36	.46
: 101	00:25:15	65.3	8.98	2.93	82.6	213.5	.35	.46
: 102	00:25:30	65.5	9.53	2.83	80.3	218.2	.34	.45
: 103	00:25:45	65.8	9.63	3.02	84.6	208.1	.35	.46
: 104	00:26:00	66.0	9.60	3.14	80.5	234.9	.37	.46
: 105	00:26:15	66.3	9.63	3.13	77.2	237.1	.37	.46
: 106	00:26:30	66.5	10.73	3.24	75.9	238.3	.37	.45
: 107	00:26:45	66.8	9.30	3.18	75.5	236.7	.36	.45
: 108	00:27:00	67.0	8.85	3.12	9	231.9	.37	.46
: 109	00:27:15	67.3	8.20	2.98		219.8	.37	.49
: 110	00:27:30	67.5	8.52	3.09		207.5	.36	.50
: 111	00:27:45	67.8	8.15	2.92	72.5	208.8	.36	.47
: 112	00:28:00	68.0	8.50	3.03	74.5	217.3	.35	.46
: 113	00:28:15	68.3	8.53	2.96	75.5	222.9	.36	.46
: 114	00:28:30	68.5	7.85	2.84	74.2	214.6	.36	.47
: 115	00:28:45	68.8	7.53	2.74	73.6	200.3	.37	.47
: 116	00:29:00	69.0	7.50	2.84	72.7	200.0	.38	.48
: 117	00:29:15	69.3	7.60	2.88	71.0	198.6	.38	.49
: 118	00:29:30	69.5	7.30	2.79	69.5	193.9	.38	.50
: 119	00:29:45	69.8	7.95	3.00	69.2	194.9	.38	.51
: 120	00:30:00	70.0	8.15	2.99	69.5	198.8	.37	.49

Control-Period: 0.0 - 10.0 (minutes)
 Exposure-Period: 10.3 - 40.0 (minutes)
 Recovery-Period: 40.3 - 70.0 (minutes)

BAYER A

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
1	00:00:15	.3	12.55	3.52	88.5	302.0	.25	.41
2	00:00:30	.5	11.80	3.62	89.0	297.5	.27	.42
3	00:00:45	.8	12.28	3.70	89.7	303.3	.26	.41
4	00:01:00	1.0	13.35	3.77	91.5	311.2	.26	.41
5	00:01:15	1.3	13.30	4.02	90.2	318.7	.26	.41
6	00:01:30	1.5	13.25	3.97	91.5	325.9	.25	.40
7	00:01:45	1.8	15.23	4.03	92.4	324.9	.25	.39
8	00:02:00	2.0	12.85	3.97	92.7	325.0	.26	.41
9	00:02:15	2.3	13.33	4.04	91.9	328.0	.26	.41
10	00:02:30	2.5	13.50	4.11	91.7	327.6	.26	.40
11	00:02:45	2.8	13.75	4.10	92.2	328.6	.25	.40
12	00:03:00	3.0	14.15	3.85	96.3	340.6	.24	.37
13	00:03:15	3.3	14.33	3.98	96.8	336.0	.25	.41
14	00:03:30	3.5	14.15	3.77	96.5	331.8	.25	.40
15	00:03:45	3.8	13.68	3.67	100.2	331.7	.23	.38
16	00:04:00	4.0	14.63	3.70	102.1	326.7	.23	.39
17	00:04:15	4.3	13.08	4.11	97.2	336.8	.25	.38
18	00:04:30	4.5	14.53	3.88	101.7	338.5	.23	.37
19	00:04:45	4.8	12.52	3.88	98.2	336.5	.25	.39
20	00:05:00	5.0	12.35	3.81	95.4	328.2	.25	.40
21	00:05:15	5.3	13.48	3.95	94.6	328.0	.25	.39
22	00:05:30	5.5	13.52	3.93	95.1	326.8	.25	.39
23	00:05:45	5.8	12.60	3.74	94.6	326.7	.25	.39
24	00:06:00	6.0	13.05	3.70	95.5	327.7	.24	.38
25	00:06:15	6.3	13.25	3.69	96.3	314.4	.25	.38
26	00:06:30	6.5	14.85	3.63	98.4	322.3	.24	.36
27	00:06:45	6.8	12.80	3.78	99.1	315.4	.26	.40
28	00:07:00	7.0	13.05	3.64	94.4	304.5	.25	.40
29	00:07:15	7.3	13.33	3.80	95.1	306.2	.25	.38
30	00:07:30	7.5	14.15	3.57	96.6	310.1	.25	.38
31	00:07:45	7.8	12.85	3.60	96.1	307.3	.26	.39
32	00:08:00	8.0	13.33	3.65	95.6	310.8	.25	.38
33	00:08:15	8.3	13.23	3.60	96.6	312.6	.25	.38
34	00:08:30	8.5	13.60	3.55	97.2	315.0	.25	.36
35	00:08:45	8.8	13.48	3.49	101.0	314.8	.25	.37
36	00:09:00	9.0	13.18	3.71	99.2	312.8	.26	.38
37	00:09:15	9.3	13.35	3.54	100.7	316.0	.25	.37
38	00:09:30	9.5	12.30	3.64	97.2	307.3	.26	.39
39	00:09:45	9.8	12.27	3.48	97.3	295.8	.26	.39
40	00:10:00	10.0	12.50	3.77	93.9	305.2	.27	.38
1	00:00:15	10.3	11.63	3.22	119.5	360.0	.21	.35
2	00:00:30	10.5	11.18	3.16	108.8	326.8	.22	.36

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
3	00:00:45	10.8	12.10	3.27	103.5	311.3	.25	.37
4	00:01:00	11.0	12.43	3.40	100.1	299.4	.25	.36
5	00:01:15	11.3	12.45	3.47	101.7	308.3	.26	.36
6	00:01:30	11.5	13.13	3.63	98.3	314.7	.26	.37
7	00:01:45	11.8	12.90	3.77	95.3	316.0	.28	.37
8	00:02:00	12.0	13.38	3.95	93.2	317.9	.29	.37
9	00:02:15	12.3	13.48	3.98	91.9	316.2	.29	.38
10	00:02:30	12.5	13.78	4.11	90.7	314.2	.29	.38
11	00:02:45	12.8	13.80	4.08	91.7	318.9	.29	.38
12	00:03:00	13.0	13.40	3.91	92.3	322.0	.28	.37
13	00:03:15	13.3	13.75	3.95	94.7	326.1	.28	.36
14	00:03:30	13.5	13.70	4.01	94.0	326.2	.28	.37
15	00:03:45	13.8	13.60	3.98	92.2	322.2	.29	.37
16	00:04:00	14.0	14.95	3.93	93.0	325.3	.29	.37
17	00:04:15	14.3	14.08	4.08	90.0	317.2	.32	.39
18	00:04:30	14.5	15.00	3.99	88.5	299.0	.32	.38
19	00:04:45	14.8	13.85	3.92	90.2	308.5	.32	.37
20	00:05:00	15.0	13.30	3.83	91.1	306.0	.34	.39
21	00:05:15	15.3	15.15	3.98	87.5	294.8	.37	.39
22	00:05:30	15.5	15.18	3.98	86.8	294.1	.34	.38
23	00:05:45	15.8	14.02	3.93	87.9	301.8	.35	.38
24	00:06:00	16.0	14.75	4.01	86.3	296.0	.37	.38
25	00:06:15	16.3	15.45	3.56	91.0	293.9	.30	.33
26	00:06:30	16.5	14.60	4.26	92.5	301.9	.34	.38
27	00:06:45	16.8	13.90	4.12	88.6	301.6	.34	.38
28	00:07:00	17.0	13.18	3.75	91.1	292.0	.31	.37
29	00:07:15	17.3	13.50	4.09	88.1	294.4	.33	.39
30	00:07:30	17.5	13.08	4.08	85.8	291.6	.36	.40
31	00:07:45	17.8	14.70	4.11	85.8	282.4	.39	.38
32	00:08:00	18.0	13.73	4.05	85.8	279.2	.38	.39
33	00:08:15	18.3	17.13	4.30	85.4	277.9	.44	.37
34	00:08:30	18.5	16.38	4.35	84.6	279.2	.44	.37
35	00:08:45	18.8	17.00	4.39	84.9	282.6	.44	.36
36	00:09:00	19.0	15.88	4.17	84.4	279.4	.43	.37
37	00:09:15	19.3	13.50	4.16	83.8	264.6	.45	.39
38	00:09:30	19.5	15.93	4.37	81.5	259.7	.47	.38
39	00:09:45	19.8	17.35	4.48	79.7	259.0	.50	.39
40	00:10:00	20.0	14.43	4.40	79.5	254.9	.51	.38
41	00:10:15	20.3	17.95	4.13	80.8	256.9	.48	.36
42	00:10:30	20.5	14.40	4.55	80.5	255.1	.54	.42
43	00:10:45	20.8	13.90	4.61	80.1	259.3	.54	.42
44	00:11:00	21.0	13.93	4.53	78.8	250.0	.58	.44

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
45	00:11:15	21.3	16.88	4.94	77.4	241.4	.71	.39
46	00:11:30	21.5	18.83	4.75	79.0	243.4	.69	.37
47	00:11:45	21.8	14.95	4.41	79.3	240.3	.45	.45
48	00:12:00	22.0	13.45	4.60	77.0	238.4	.48	.51
49	00:12:15	22.3	12.48	4.27	76.6	241.4	.44	.49
50	00:12:30	22.5	11.75	3.84	78.7	251.6	.35	.44
51	00:12:45	22.8	9.25	2.90	89.5	265.5	.25	.40
52	00:13:00	23.0	9.68	2.78	91.9	256.7	.28	.37
53	00:13:15	23.3	11.05	2.98	92.2	248.0	.27	.38
54	00:13:30	23.5	9.53	2.97	91.9	249.3	.27	.40
55	00:13:45	23.8	8.53	3.02	91.0	246.8	.28	.45
56	00:14:00	24.0	8.65	3.19	84.3	244.1	.31	.46
57	00:14:15	24.3	9.27	3.28	82.0	239.8	.33	.46
58	00:14:30	24.5	10.13	3.36	81.0	233.5	.35	.46
59	00:14:45	24.8	9.78	3.47	78.7	233.6	.38	.46
60	00:15:00	25.0	10.95	3.62	76.4	230.1	.40	.47
61	00:15:15	25.3	10.93	3.58	79.3	239.0	.38	.44
62	00:15:30	25.5	11.43	3.72	78.7	240.6	.38	.45
63	00:15:45	25.8	10.70	3.58	79.8	243.9	.38	.44
64	00:16:00	26.0	11.35	3.68	79.8	249.4	.37	.42
65	00:16:15	26.3	10.70	3.74	81.0	248.6	.38	.43
66	00:16:30	26.5	11.58	3.75	79.5	250.1	.36	.44
67	00:16:45	26.8	11.40	3.71	80.6	253.6	.37	.43
68	00:17:00	27.0	11.10	3.63	82.4	251.4	.37	.42
69	00:17:15	27.3	12.88	3.67	82.4	251.0	.36	.42
70	00:17:30	27.5	12.38	3.89	80.6	248.9	.39	.43
71	00:17:45	27.8	12.45	3.46	82.4	252.8	.35	.40
72	00:18:00	28.0	11.03	3.82	82.1	247.2	.37	.43
73	00:18:15	28.3	10.65	3.57	82.7	253.7	.35	.42
74	00:18:30	28.5	12.25	3.86	82.2	257.0	.39	.42
75	00:18:45	28.8	12.15	3.75	80.4	258.7	.39	.41
76	00:19:00	29.0	11.45	3.82	78.5	249.8	.38	.43
77	00:19:15	29.3	11.15	3.89	76.1	245.7	.41	.44
78	00:19:30	29.5	13.05	3.94	76.6	247.5	.40	.41
79	00:19:45	29.8	12.43	3.76	78.3	249.5	.40	.42
80	00:20:00	30.0	12.35	3.83	77.2	244.5	.40	.43
81	00:20:15	30.3	12.63	3.79	76.1	245.4	.40	.41
82	00:20:30	30.5	11.60	3.89	75.4	237.4	.38	.44
83	00:20:45	30.8	11.00	3.77	77.4	241.4	.38	.43
84	00:21:00	31.0	13.23	3.85	76.1	239.4	.42	.41
85	00:21:15	31.3	11.45	3.56	77.4	240.2	.38	.41
86	00:21:30	31.5	11.33	3.76	76.3	238.2	.40	.44

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
87	00:21:45	31.8	13.00	3.76	75.1	229.5	.43	.43
88	00:22:00	32.0	11.98	3.81	76.5	230.0	.43	.43
89	00:22:15	32.3	12.35	3.80	76.6	237.4	.42	.41
90	00:22:30	32.5	12.05	3.60	78.9	236.7	.42	.39
91	00:22:45	32.8	12.40	3.62	79.1	225.8	.44	.42
92	00:23:00	33.0	12.15	3.91	72.7	216.7	.48	.44
93	00:23:15	33.3	12.33	3.88	73.0	212.8	.46	.42
94	00:23:30	33.5	11.83	3.67	78.2	226.0	.44	.42
95	00:23:45	33.8	11.40	3.79	74.4	220.3	.48	.45
96	00:24:00	34.0	12.23	3.92	74.0	217.6	.49	.43
97	00:24:15	34.3	12.05	3.61	76.7	200.6	.48	.42
98	00:24:30	34.5	11.35	4.03	75.3	216.7	.50	.45
99	00:24:45	34.8	12.20	3.89	73.2	220.0	.48	.44
100	00:25:00	35.0	11.92	4.02	72.0	221.5	.51	.45
101	00:25:15	35.3	12.90	4.17	71.8	221.1	.52	.44
102	00:25:30	35.5	12.93	4.06	70.3	213.8	.55	.44
103	00:25:45	35.8	12.55	4.28	69.0	205.7	.55	.46
104	00:26:00	36.0	13.18	4.18	68.1	204.7	.56	.47
105	00:26:15	36.3	11.75	4.06	68.7	206.9	.55	.46
106	00:26:30	36.5	12.15	3.78	72.6	211.3	.51	.44
107	00:26:45	36.8	11.45	4.05	71.0	211.2	.54	.46
108	00:27:00	37.0	11.48	3.91	71.3	215.5	.49	.46
109	00:27:15	37.3	10.23	3.71	70.3	214.0	.46	.48
110	00:27:30	37.5	9.68	3.77	70.7	216.8	.45	.48
111	00:27:45	37.8	12.55	3.66	73.5	222.6	.44	.45
112	00:28:00	38.0	10.83	3.74	69.9	206.9	.48	.48
113	00:28:15	38.3	12.18	3.91	68.5	203.2	.48	.46
114	00:28:30	38.5	10.57	3.70	69.1	204.6	.48	.47
115	00:28:45	38.8	10.40	3.56	71.6	209.1	.41	.45
116	00:29:00	39.0	9.25	3.52	71.6	212.8	.44	.47
117	00:29:15	39.3	9.05	3.48	70.6	209.2	.44	.49
118	00:29:30	39.5	11.93	3.58	70.6	208.8	.46	.45
119	00:29:45	39.8	11.83	3.79	69.6	210.6	.47	.47
120	00:30:00	40.0	11.50	3.68	70.1	212.9	.46	.45
1	00:00:15	40.3	5.88	2.67	76.9	178.4	.40	.51
2	00:00:30	40.5	6.25	2.92	72.8	176.1	.43	.54
3	00:00:45	40.8	5.68	2.74	67.9	171.5	.44	.55
4	00:01:00	41.0	6.18	2.76	65.9	159.8	.45	.54
5	00:01:15	41.3	6.43	2.79	68.2	164.6	.42	.52
6	00:01:30	41.5	6.53	2.79	69.0	169.3	.43	.52
7	00:01:45	41.8	6.32	2.84	67.6	167.2	.43	.53
8	00:02:00	42.0	6.95	2.96	67.8	169.0	.43	.50

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
9	00:02:15	42.3	7.88	3.15	68.6	180.1	.43	.51
10	00:02:30	42.5	7.43	3.12	68.3	184.7	.44	.50
11	00:02:45	42.8	8.78	3.22	69.0	189.7	.43	.49
12	00:03:00	43.0	8.43	3.17	69.3	189.7	.42	.47
13	00:03:15	43.3	8.60	2.82	68.8	181.2	.44	.50
14	00:03:30	43.5	7.28	2.94	67.7	171.0	.42	.48
15	00:03:45	43.8	7.60	2.92	68.8	175.6	.42	.47
16	00:04:00	44.0	9.20	3.2	68.7	181.2	.44	.48
17	00:04:15	44.3	8.75	3.41	68.6	195.2	.42	.49
18	00:04:30	44.5	9.70	3.31	69.2	199.1	.41	.49
19	00:04:45	44.8	8.88	3.09	70.4	198.0	.40	.46
20	00:05:00	45.0	9.00	3.32	71.2	202.8	.41	.49
21	00:05:15	45.3	9.73	3.30	71.4	208.6	.42	.45
22	00:05:30	45.5	9.25	3.27	72.7	209.3	.40	.46
23	00:05:45	45.8	9.48	3.43	73.2	204.9	.44	.46
24	00:06:00	46.0	10.05	3.50	72.1	207.1	.44	.44
25	00:06:15	46.3	9.88	3.34	72.1	204.9	.45	.43
26	00:06:30	46.5	10.90	3.25	72.7	205.3	.41	.44
27	00:06:45	46.8	8.15	3.01	73.2	201.0	.40	.45
28	00:07:00	47.0	9.53	3.72	70.1	195.1	.44	.49
29	00:07:15	47.3	9.88	3.44	69.9	205.0	.43	.45
30	00:07:30	47.5	8.70	3.32	71.3	199.3	.45	.46
31	00:07:45	47.8	10.88	3.39	72.1	206.6	.41	.44
32	00:08:00	48.0	10.80	3.51	75.6	216.5	.42	.44
33	00:08:15	48.3	9.42	3.24	75.4	212.6	.42	.45
34	00:08:30	48.5	9.88	3.55	72.6	213.0	.42	.47
35	00:08:45	48.8	8.93	3.28	71.6	206.1	.43	.50
36	00:09:00	49.0	9.70	3.35	71.1	203.4	.42	.45
37	00:09:15	49.3	10.42	3.52	71.7	215.7	.42	.44
38	00:09:30	49.5	9.48	3.20	72.4	215.0	.40	.45
39	00:09:45	49.8	9.65	3.31	73.4	211.8	.40	.45
40	00:10:00	50.0	9.90	3.36	71.6	212.9	.41	.46
41	00:10:15	50.3	11.10	3.63	71.0	214.2	.43	.45
42	00:10:30	50.5	10.38	3.17	72.4	216.5	.38	.44
43	00:10:45	50.8	9.58	3.36	74.9	224.6	.35	.45
44	00:11:00	51.0	9.43	3.22	75.0	226.3	.39	.45
45	00:11:15	51.3	9.20	3.34	74.2	219.9	.39	.45
46	00:11:30	51.5	9.25	3.41	74.1	218.4	.40	.47
47	00:11:45	51.8	9.30	3.19	75.4	220.6	.37	.43
48	00:12:00	52.0	9.03	3.26	76.6	210.5	.40	.46
49	00:12:15	52.3	9.10	3.58	74.2	209.9	.41	.48
50	00:12:30	52.5	9.50	3.20	77.2	215.7	.38	.45

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
: 51	00:12:45	52.8	10.80	3.50	77.7	219.0	.39	.47
: 52	00:13:00	53.0	9.88	3.52	77.8	219.2	.39	.47
: 53	00:13:15	53.3	11.73	3.48	80.2	224.6	.38	.46
: 54	00:13:30	53.5	10.95	3.82	77.8	226.0	.40	.48
: 55	00:13:45	53.8	10.67	3.64	78.8	237.2	.37	.44
: 56	00:14:00	54.0	10.23	3.56	76.9	239.0	.38	.47
: 57	00:14:15	54.3	10.48	3.27	82.9	226.7	.36	.44
: 58	00:14:30	54.5	10.20	3.42	81.6	238.4	.36	.44
: 59	00:14:45	54.8	9.60	3.21	82.4	239.8	.36	.44
: 60	00:15:00	55.0	9.90	3.33	80.6	234.7	.34	.46
: 61	00:15:15	55.3	9.10	2.99	80.4	228.2	.35	.46
: 62	00:15:30	55.5	9.13	3.28	77.1	227.2	.34	.49
: 63	00:15:45	55.8	8.48	2.91	78.1	226.5	.33	.46
: 64	00:16:00	56.0	9.85	3.23	80.0	224.1	.36	.47
: 65	00:16:15	56.3	9.67	3.08	77.6	226.3	.36	.47
: 66	00:16:30	56.5	9.73	3.14	84.4	228.3	.34	.46
: 67	00:16:45	56.8	10.17	3.42	81.8	243.3	.35	.46
: 68	00:17:00	57.0	11.57	3.40	81.9	249.1	.34	.45
: 69	00:17:15	57.3	11.85	3.76	81.3	245.4	.37	.48
: 70	00:17:30	57.5	12.18	3.66	78.1	247.8	.36	.46
: 71	00:17:45	57.8	12.83	3.84	78.5	252.2	.38	.43
: 72	00:18:00	58.0	11.70	3.39	80.7	254.1	.35	.42
: 73	00:18:15	58.3	11.48	3.52	82.2	254.0	.36	.45
: 74	00:18:30	58.5	12.05	3.69	77.8	252.5	.36	.47
: 75	00:18:45	58.8	12.30	3.64	79.7	260.8	.34	.42
: 76	00:19:00	59.0	11.75	3.43	83.5	260.8	.32	.41
: 77	00:19:15	59.3	10.75	3.70	79.9	245.4	.36	.48
: 78	00:19:30	59.5	11.40	3.42	79.1	250.6	.32	.44
: 79	00:19:45	59.8	11.42	3.36	84.0	246.3	.33	.43
: 80	00:20:00	60.0	10.98	3.24	85.9	243.4	.32	.43
: 81	00:20:15	60.3	10.95	3.40	83.8	248.4	.32	.44
: 82	00:20:30	60.5	11.00	3.74	80.1	247.5	.33	.46
: 83	00:20:45	60.8	9.95	3.40	76.6	235.5	.33	.48
: 84	00:21:00	61.0	9.75	3.23	77.1	228.5	.32	.46
: 85	00:21:15	61.3	9.93	3.05	82.9	230.9	.32	.43
: 86	00:21:30	61.5	9.23	3.22	78.9	225.0	.35	.46
: 87	00:21:45	61.8	9.53	3.34	73.7	215.2	.36	.49
: 88	00:22:00	62.0	9.23	3.26	73.7	219.0	.35	.47
: 89	00:22:15	62.3	9.15	3.28	73.2	222.1	.35	.48
: 90	00:22:30	62.5	8.75	3.15	72.6	220.1	.36	.48
: 91	00:22:45	62.8	8.93	3.18	73.1	218.4	.35	.46
: 92	00:23:00	63.0	9.10	3.25	74.0	212.0	.37	.49

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
: 93	00:23:15	63.3	8.68	3.06	72.9	209.3	.35	.48
: 94	00:23:30	63.5	9.08	2.99	76.0	218.1	.33	.45
: 95	00:23:45	63.8	9.43	3.24	75.2	222.9	.34	.47
: 96	00:24:00	64.0	9.40	3.12	79.2	218.6	.35	.46
: 97	00:24:15	64.3	8.80	3.27	74.6	210.3	.35	.50
: 98	00:24:30	64.5	9.23	3.20	75.0	223.5	.34	.45
: 99	00:24:45	64.8	8.95	3.13	76.2	222.3	.34	.46
: 100	00:25:00	65.0	11.00	3.16	81.0	221.4	.34	.45
: 101	00:25:15	65.3	9.93	3.28	79.9	226.7	.34	.45
: 102	00:25:30	65.5	10.58	3.52	77.9	240.1	.35	.47
: 103	00:25:45	65.8	11.20	3.54	77.3	248.3	.34	.45
: 104	00:26:00	66.0	10.80	3.76	76.5	242.1	.37	.48
: 105	00:26:15	66.3	10.75	3.51	76.2	237.8	.35	.45
: 106	00:26:30	66.5	10.58	3.32	76.1	236.7	.34	.45
: 107	00:26:45	66.8	11.35	3.39	78.7	251.1	.33	.44
: 108	00:27:00	67.0	10.70	3.47	78.2	251.9	.33	.44
: 109	00:27:15	67.3	10.23	3.41	76.9	247.6	.34	.47
: 110	00:27:30	67.5	10.52	3.35	78.3	241.9	.32	.45
: 111	00:27:45	67.8	10.70	3.54	77.9	239.7	.33	.46
: 112	00:28:00	68.0	10.52	3.47	78.5	244.2	.33	.44
: 113	00:28:15	68.3	10.30	3.51	76.9	242.3	.35	.46
: 114	00:28:30	68.5	10.40	3.26	79.4	248.0	.33	.44
: 115	00:28:45	68.8	10.30	3.33	79.4	250.7	.32	.44
: 116	00:29:00	69.0	10.75	3.31	81.4	243.8	.32	.44
: 117	00:29:15	69.3	11.38	3.60	78.2	250.7	.33	.46
: 118	00:29:30	69.5	10.75	3.46	78.0	242.0	.33	.44
: 119	00:29:45	69.8	12.38	3.24	82.6	251.5	.31	.42
: 120	00:30:00	70.0	10.98	2.97	97.9	260.1	.29	.41

Control-Period: 0.0 - 10.0 (minutes)
 Exposure-Period: 10.3 - 40.0 (minutes)
 Recovery-Period: 40.3 - 70.0 (minutes)

BAYER A

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
1	00:00:15	.3	9.40	3.21	88.3	268.8	.25	.42
2	00:00:30	.5	9.25	3.19	88.7	258.0	.25	.42
3	00:00:45	.8	9.68	3.28	90.4	273.3	.25	.41
4	00:01:00	1.0	9.90	3.36	90.9	281.8	.25	.40
5	00:01:15	1.3	10.05	3.36	91.6	282.8	.25	.41
6	00:01:30	1.5	10.30	3.46	92.3	286.2	.25	.40
7	00:01:45	1.8	10.13	3.28	92.8	288.6	.24	.40
8	00:02:00	2.0	10.35	3.29	95.1	293.4	.24	.39
9	00:02:15	2.3	10.13	3.35	94.9	288.7	.24	.40
10	00:02:30	2.5	10.08	3.14	97.5	292.3	.23	.38
11	00:02:45	2.8	10.40	3.32	95.3	285.7	.25	.40
12	00:03:00	3.0	9.75	3.09	94.6	280.2	.25	.40
13	00:03:15	3.3	10.03	3.07	95.6	279.1	.24	.38
14	00:03:30	3.5	10.23	3.12	96.9	281.1	.25	.38
15	00:03:45	3.8	10.63	3.03	99.6	290.4	.23	.36
16	00:04:00	4.0	9.80	3.02	99.1	284.4	.24	.38
17	00:04:15	4.3	10.13	3.11	96.4	278.9	.25	.39
18	00:04:30	4.5	9.93	2.92	97.4	275.4	.24	.39
19	00:04:45	4.8	9.78	3.12	95.4	271.8	.25	.39
20	00:05:00	5.0	10.75	3.01	95.4	271.6	.23	.40
21	00:05:15	5.3	9.40	3.10	94.2	263.8	.25	.41
22	00:05:30	5.5	9.46	3.14	91.8	268.8	.27	.40
23	00:05:45	5.8	10.32	3.07	94.4	275.4	.24	.38
24	00:06:00	6.0	10.42	3.13	95.5	277.7	.25	.39
25	00:06:15	6.3	10.40	3.43	91.7	276.8	.27	.42
26	00:06:30	6.5	10.58	3.22	91.8	275.8	.25	.40
27	00:06:45	6.8	10.75	3.14	93.1	275.5	.25	.38
28	00:07:00	7.0	10.23	3.07	99.9	280.8	.25	.39
29	00:07:15	7.3	10.88	3.07	98.6	281.7	.25	.38
30	00:07:30	7.5	10.98	3.10	99.6	286.4	.24	.38
31	00:07:45	7.8	9.92	2.97	98.6	281.6	.24	.38
32	00:08:00	8.0	10.30	2.85	101.6	277.5	.24	.38
33	00:08:15	8.3	9.93	3.14	96.7	279.2	.26	.40
34	00:08:30	8.5	9.00	3.05	89.4	262.5	.27	.44
35	00:08:45	8.8	9.70	3.26	84.0	255.6	.28	.45
36	00:09:00	9.0	10.05	3.30	84.2	258.8	.28	.43
37	00:09:15	9.3	10.38	3.30	84.2	264.9	.28	.43
38	00:09:30	9.5	9.13	3.18	83.4	258.5	.28	.45
39	00:09:45	9.8	9.08	3.04	85.3	251.5	.27	.44
40	00:10:00	10.0	10.30	3.29	84.5	255.3	.28	.45
41	00:10:15	10.3	10.05	3.32	84.0	259.9	.28	.44
42	00:10:30	10.5	10.03	3.26	85.8	266.8	.28	.43

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
1	00:00:15	10.8	9.27	2.60	115.0	284.2	.22	.36
2	00:00:30	11.0	9.58	2.82	100.9	258.4	.25	.40
3	00:00:45	11.3	9.85	3.05	92.5	255.1	.27	.40
4	00:01:00	11.5	9.58	2.89	92.0	259.5	.27	.41
5	00:01:15	11.8	10.15	2.95	89.3	258.9	.28	.41
6	00:01:30	12.0	7.80	2.95	82.2	237.8	.36	.44
7	00:01:45	12.3	8.88	2.98	83.7	243.9	.30	.44
8	00:02:00	12.5	9.70	3.14	81.7	240.7	.30	.46
9	00:02:15	12.8	10.15	3.20	84.1	259.7	.30	.41
10	00:02:30	13.0	9.48	3.16	85.1	257.3	.31	.43
11	00:02:45	13.3	10.68	3.19	86.4	265.6	.30	.41
12	00:03:00	13.5	8.70	3.16	86.6	262.6	.31	.44
13	00:03:15	13.8	9.10	3.05	85.4	259.1	.30	.42
14	00:03:30	14.0	9.63	3.23	84.8	254.5	.30	.43
15	00:03:45	14.3	9.98	3.36	82.0	254.6	.30	.46
16	00:04:00	14.5	9.13	3.12	83.0	259.4	.31	.44
17	00:04:15	14.8	8.80	3.08	82.2	251.6	.31	.43
18	00:04:30	15.0	9.40	3.24	80.9	252.5	.32	.44
19	00:04:45	15.3	9.48	3.33	81.5	254.6	.32	.44
20	00:05:00	15.5	9.27	3.24	79.0	250.0	.32	.46
21	00:05:15	15.8	9.65	3.34	77.7	247.8	.33	.45
22	00:05:30	16.0	9.35	3.40	77.3	249.2	.34	.45
23	00:05:45	16.3	9.48	3.32	78.5	250.0	.32	.45
24	00:06:00	16.5	9.23	3.32	78.3	251.0	.33	.46
25	00:06:15	16.8	10.33	3.47	77.8	255.4	.32	.45
26	00:06:30	17.0	10.08	3.40	75.5	249.7	.32	.48
27	00:06:45	17.3	9.70	3.30	79.8	259.4	.32	.44
28	00:07:00	17.5	9.38	3.38	77.8	252.3	.34	.47
29	00:07:15	17.8	9.45	3.37	77.7	247.1	.34	.46
30	00:07:30	18.0	9.00	3.36	75.8	243.9	.34	.47
31	00:07:45	18.3	9.60	3.29	76.9	246.1	.32	.45
32	00:08:00	18.5	9.40	3.30	78.6	248.7	.33	.45
33	00:08:15	18.8	9.03	3.26	76.7	238.5	.34	.47
34	00:08:30	19.0	9.18	3.36	75.9	237.6	.33	.46
35	00:08:45	19.3	10.67	3.42	77.8	248.8	.32	.45
36	00:09:00	19.5	9.65	3.46	76.9	238.2	.34	.48
37	00:09:15	19.8	9.68	3.46	75.5	236.0	.33	.51
38	00:09:30	20.0	9.50	3.48	74.5	243.4	.34	.50
39	00:09:45	20.3	9.35	3.34	74.7	239.0	.34	.49
40	00:10:00	20.5	9.05	3.38	73.3	236.2	.36	.50
41	00:10:15	20.8	9.58	3.42	74.0	236.3	.35	.49
42	00:10:30	21.0	9.05	3.49	73.3	234.3	.35	.51

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
43	00:10:45	21.3	9.48	3.35	74.1	236.4	.35	.47
44	00:11:00	21.5	9.45	3.45	74.0	238.1	.34	.48
45	00:11:15	21.8	9.70	3.47	73.4	238.1	.35	.50
46	00:11:30	22.0	9.58	3.42	71.7	235.0	.36	.50
47	00:11:45	22.3	9.13	3.43	70.3	227.0	.37	.51
48	00:12:00	22.5	9.45	3.46	71.4	229.1	.36	.51
49	00:12:15	22.8	9.15	3.36	67.4	219.7	.34	.56
50	00:12:30	23.0	9.65	3.49	71.7	233.5	.35	.49
51	00:12:45	23.3	9.63	3.19	76.0	237.2	.32	.46
52	00:13:00	23.5	9.83	3.45	74.9	232.6	.34	.51
53	00:13:15	23.8	9.95	3.56	72.5	233.7	.35	.50
54	00:13:30	24.0	10.08	3.46	73.1	239.0	.34	.49
55	00:13:45	24.3	9.55	3.42	72.4	236.3	.35	.51
56	00:14:00	24.5	9.35	3.38	72.2	231.1	.36	.50
57	00:14:15	24.8	9.55	3.38	71.9	232.2	.35	.50
58	00:14:30	25.0	9.65	3.41	67.6	217.8	.36	.60
59	00:14:45	25.3	9.00	3.38	70.4	225.6	.36	.52
60	00:15:00	25.5	10.30	3.21	70.7	222.4	.36	.56
61	00:15:15	25.8	8.90	3.36	70.5	222.4	.35	.50
62	00:15:30	26.0	9.70	3.44	71.7	229.3	.36	.51
63	00:15:45	26.3	9.05	3.24	72.3	227.1	.35	.51
64	00:16:00	26.5	9.05	3.39	70.5	223.8	.35	.53
65	00:16:15	26.8	9.58	3.41	69.7	225.3	.36	.53
66	00:16:30	27.0	8.75	3.17	69.1	217.9	.36	.55
67	00:16:45	27.3	9.45	3.23	71.0	222.8	.35	.51
68	00:17:00	27.5	8.83	3.24	68.4	216.2	.36	.60
69	00:17:15	27.8	9.00	3.30	66.7	213.7	.35	.53
70	00:17:30	28.0	8.63	3.14	69.7	217.3	.33	.52
71	00:17:45	28.3	9.55	3.16	70.2	214.5	.35	.52
72	00:18:00	28.5	9.02	3.08	72.3	217.8	.33	.51
73	00:18:15	28.8	8.90	3.19	71.1	213.5	.34	.57
74	00:18:30	29.0	9.05	3.05	71.5	211.0	.33	.50
75	00:18:45	29.3	8.80	3.14	72.8	214.8	.35	.51
76	00:19:00	29.5	9.15	3.17	72.6	218.9	.34	.50
77	00:19:15	29.8	8.90	3.31	69.5	214.7	.35	.60
78	00:19:30	30.0	9.18	3.33	68.4	218.3	.35	.52
79	00:19:45	30.3	9.42	3.13	76.8	224.7	.33	.50
80	00:20:00	30.5	9.40	3.30	73.7	221.2	.35	.50
81	00:20:15	30.8	9.15	3.17	72.7	217.8	.33	.50
82	00:20:30	31.0	9.75	3.37	75.0	225.6	.34	.51
83	00:20:45	31.3	9.13	3.30	74.3	224.6	.34	.52
84	00:21:00	31.5	9.13	3.45	72.6	226.4	.35	.51

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
85	0:21:15	31.8	9.63	3.43	71.1	225.4	.36	.54
86	00:21:30	32.0	9.18	3.36	70.4	222.1	.33	.55
87	00:21:45	32.3	9.40	3.40	70.9	227.1	.35	.52
88	00:22:00	32.5	9.33	3.31	70.9	222.5	.33	.55
89	00:22:15	32.8	9.00	3.41	69.9	221.7	.35	.52
90	00:22:30	33.0	9.40	3.24	70.9	218.1	.34	.51
91	00:22:45	33.3	8.78	3.35	70.9	221.5	.35	.51
92	00:23:00	33.5	9.15	3.43	71.0	226.8	.35	.51
93	00:23:15	33.8	9.00	3.36	70.9	227.6	.35	.51
94	00:23:30	34.0	9.65	3.36	69.9	222.8	.35	.56
95	00:23:45	34.3	10.38	3.08	66.8	207.9	.34	.61
96	00:24:00	34.5	11.00	3.24	71.5	219.0	.34	.50
97	00:24:15	34.8	8.50	3.19	70.1	214.7	.36	.53
98	00:24:30	35.0	8.75	3.25	69.6	217.1	.36	.52
99	00:24:45	35.3	9.08	3.25	70.3	219.8	.35	.51
100	00:25:00	35.5	9.48	3.15	72.1	222.2	.33	.48
101	00:25:15	35.8	8.83	3.22	71.3	212.5	.37	.54
102	00:25:30	36.0	9.15	3.28	68.3	209.4	.36	.57
103	00:25:45	36.3	9.30	3.20	71.0	213.5	.33	.48
104	00:26:00	36.5	9.38	3.35	72.7	222.6	.34	.50
105	00:26:15	36.8	8.98	3.28	71.4	219.8	.35	.52
106	00:26:30	37.0	9.38	3.41	71.2	221.9	.34	.52
107	00:26:45	37.3	9.73	3.33	72.2	221.2	.35	.52
108	00:27:00	37.5	9.05	3.26	67.0	207.0	.35	.54
109	00:27:15	37.8	8.60	3.25	70.5	219.0	.34	.51
110	00:27:30	38.0	8.83	3.37	70.3	222.3	.35	.52
111	00:27:45	38.3	9.10	3.25	72.0	224.5	.33	.51
112	00:28:00	38.5	8.98	3.23	72.8	216.8	.34	.51
113	00:28:15	38.8	9.40	3.32	70.3	215.7	.35	.52
114	00:28:30	39.0	8.78	3.18	70.2	217.1	.35	.53
115	00:28:45	39.3	9.08	3.32	68.5	212.3	.36	.56
116	00:29:00	39.5	8.75	3.25	64.5	202.8	.35	.59
117	00:29:15	39.8	8.88	3.33	68.9	213.6	.35	.54
118	00:29:30	40.0	9.35	3.14	71.4	210.5	.34	.49
119	00:29:45	40.3	8.85	3.28	71.9	210.6	.35	.53
120	00:30:00	40.5	11.58	3.42	65.9	202.4	.37	.60
1	00:00:15	40.6	7.15	2.43	100.0	227.1	.24	.43
2	00:00:30	41.0	6.78	2.55	94.4	225.1	.26	.47
3	00:00:45	41.3	5.98	2.59	83.2	198.3	.30	.52
4	00:01:00	41.5	6.20	2.74	78.4	197.3	.30	.53
5	00:01:15	41.8	7.10	2.85	79.2	208.1	.30	.49
6	00:01:30	42.0	6.58	2.91	78.4	211.3	.32	.51

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
7	00:01:45	42.3	6.68	2.91	74.8	206.9	.32	.52
8	00:02:00	42.5	6.70	2.94	73.5	205.6	.33	.51
9	00:02:15	42.8	6.80	3.03	73.2	207.0	.33	.51
10	00:02:30	43.0	7.07	3.06	72.4	209.8	.33	.50
11	00:02:45	43.3	6.80	2.92	74.2	212.4	.31	.50
12	00:03:00	43.5	6.78	2.97	73.9	209.3	.31	.52
13	00:03:15	43.8	7.15	2.90	76.8	215.4	.30	.49
14	00:03:30	44.0	7.58	3.00	78.3	221.0	.30	.49
15	00:03:45	44.3	7.63	3.21	75.1	217.0	.32	.53
16	00:04:00	44.5	7.48	2.99	72.8	202.5	.30	.53
17	00:04:15	44.8	7.53	3.17	77.1	215.9	.32	.48
18	00:04:30	45.0	7.98	3.31	77.0	235.1	.32	.49
19	00:04:45	45.3	7.93	3.20	77.8	235.3	.32	.49
20	00:05:00	45.5	7.93	3.02	77.8	224.1	.32	.50
21	00:05:15	45.8	7.85	3.24	73.7	218.9	.34	.52
22	00:05:30	46.0	9.60	3.33	72.1	221.9	.33	.52
23	00:05:45	46.3	8.30	3.46	70.1	221.7	.35	.52
24	00:06:00	46.5	8.35	3.39	70.2	223.9	.35	.52
25	00:06:15	46.8	8.28	3.43	70.5	224.4	.34	.53
26	00:06:30	47.0	8.25	3.43	69.3	220.5	.36	.53
27	00:06:45	47.3	8.45	3.52	68.3	220.4	.35	.54
28	00:07:00	47.5	8.25	3.34	69.5	221.0	.35	.52
29	00:07:15	47.8	8.23	3.46	65.8	210.1	.36	.59
30	00:07:30	48.0	8.00	3.30	68.5	215.9	.34	.52
31	00:07:45	48.3	8.58	3.39	70.3	226.3	.34	.53
32	00:08:00	48.5	8.25	3.27	71.0	225.6	.33	.52
33	00:08:15	48.8	8.68	3.20	68.2	211.9	.35	.63
34	00:08:30	49.0	8.18	3.24	68.6	211.3	.35	.55
35	00:08:45	49.3	8.53	3.21	70.4	217.4	.34	.51
36	00:09:00	49.5	8.43	3.38	70.5	222.5	.35	.53
37	00:09:15	49.8	7.78	3.19	69.4	217.5	.34	.53
38	00:09:30	50.0	7.50	3.11	70.6	212.2	.34	.53
39	00:09:45	50.3	8.05	3.35	68.9	211.3	.35	.53
40	00:10:00	50.5	7.83	3.32	65.7	201.3	.37	.63
41	00:10:15	50.8	8.30	3.25	66.6	206.7	.35	.53
42	00:10:30	51.0	8.40	3.29	70.2	217.4	.34	.53
43	00:10:45	51.3	8.83	3.34	70.7	221.1	.34	.54
44	00:11:00	51.5	8.23	3.12	70.2	219.2	.33	.55
45	00:11:15	51.8	6.53	2.84	70.2	196.7	.36	.54
46	00:11:30	52.0	7.28	3.08	71.3	201.9	.33	.53
47	00:11:45	52.3	7.70	3.15	72.8	213.7	.33	.52
48	00:12:00	52.5	7.98	3.28	71.0	216.5	.34	.54

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
49	00:12:15	52.8	7.55	3.20	69.5	210.1	.35	.55
50	00:12:30	53.0	7.80	3.10	72.4	212.3	.32	.52
51	00:12:45	53.3	8.30	3.24	71.9	218.0	.33	.52
52	00:13:00	53.5	8.28	3.23	69.6	212.6	.33	.57
53	00:13:15	53.8	8.88	3.18	69.8	209.5	.33	.53
54	00:13:30	54.0	7.82	3.14	70.9	209.4	.33	.52
55	00:13:45	54.3	8.60	3.29	71.8	216.0	.34	.55
56	00:14:00	54.5	8.67	3.16	67.5	206.5	.32	.61
57	00:14:15	54.8	8.40	3.25	71.1	218.1	.33	.53
58	00:14:30	55.0	8.38	3.14	73.0	221.8	.32	.51
59	00:14:45	55.3	8.50	3.16	73.3	221.7	.32	.50
60	00:15:00	55.5	8.13	3.13	74.5	216.9	.33	.53
61	00:15:15	55.8	7.88	3.08	72.1	217.6	.32	.52
62	00:15:30	56.0	8.13	3.32	70.3	211.5	.36	.57
63	00:15:45	56.3	8.13	3.24	67.0	204.5	.35	.61
64	00:16:00	56.5	7.78	3.20	68.5	211.3	.34	.53
65	00:16:15	56.8	7.95	3.36	68.4	214.3	.35	.53
66	00:16:30	57.0	8.53	3.35	69.7	220.3	.34	.52
67	00:16:45	57.3	8.58	3.22	67.2	208.0	.34	.59
68	00:17:00	57.5	8.20	3.39	67.9	207.7	.34	.52
69	00:17:15	57.8	8.38	3.18	73.2	218.7	.32	.49
70	00:17:30	58.0	8.50	3.27	76.1	222.4	.34	.49
71	00:17:45	58.3	8.55	2.99	75.2	224.0	.32	.49
72	00:18:00	58.5	8.80	3.01	79.3	217.0	.31	.50
73	00:18:15	58.8	7.55	3.14	74.1	219.3	.34	.52
74	00:18:30	59.0	8.25	3.22	72.0	220.2	.35	.50
75	00:18:45	59.3	8.25	3.38	71.1	221.2	.36	.50
76	00:19:00	59.5	10.48	3.01	81.3	223.0	.30	.45
77	00:19:15	59.8	9.15	3.16	81.3	225.8	.33	.46
78	00:19:30	60.0	9.10	3.23	84.1	235.9	.33	.47
79	00:19:45	60.3	8.85	3.40	77.0	238.0	.34	.48
80	00:20:00	60.5	8.60	3.20	74.1	230.7	.34	.50
81	00:20:15	60.8	8.90	3.33	71.7	225.7	.34	.51
82	00:20:30	61.0	9.10	3.36	72.3	226.5	.34	.50
83	00:20:45	61.3	9.38	3.24	72.8	225.1	.33	.49
84	00:21:00	61.5	9.43	3.29	73.4	223.8	.33	.49
85	00:21:15	61.8	9.15	3.29	72.5	218.2	.34	.51
86	00:21:30	62.0	8.38	3.16	71.8	213.5	.33	.52
87	00:21:45	62.3	8.75	3.34	71.9	219.0	.34	.50
88	00:22:00	62.5	14.23	3.45	69.2	218.8	.35	.68
89	00:22:15	62.8	10.00	3.29	68.6	212.6	.33	.56
90	00:22:30	63.0	9.48	3.42	71.9	215.8	.34	.51

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
91	00:22:45	63.3	8.60	3.10	80.4	218.7	.31	.49
92	00:23:00	63.5	10.20	3.26	80.6	218.0	.32	.48
93	00:23:15	63.8	9.80	3.28	79.6	223.0	.32	.48
94	00:23:30	64.0	9.65	3.49	76.7	231.6	.32	.49
95	00:23:45	64.3	10.58	3.51	74.9	236.4	.33	.49
96	00:24:00	64.5	10.18	3.45	73.9	233.0	.34	.50
97	00:24:15	64.8	8.25	3.22	72.8	221.8	.33	.52
98	00:24:30	65.0	11.77	3.18	76.7	219.5	.30	.48
99	00:24:45	65.3	10.55	3.22	78.4	226.1	.31	.49
100	00:25:00	65.5	10.20	3.22	79.2	229.0	.30	.47
101	00:25:15	65.8	10.18	3.32	80.5	228.7	.32	.49
102	00:25:30	66.0	10.10	3.51	74.0	223.7	.42	.60
103	00:25:45	66.3	11.18	3.23	71.6	213.7	.36	.56
104	00:26:00	66.5	10.20	3.50	76.7	227.8	.33	.48
105	00:26:15	66.8	10.40	3.30	76.8	230.5	.31	.49
106	00:26:30	67.0	8.80	3.39	73.9	226.2	.34	.49
107	00:26:45	67.3	8.80	3.42	72.1	224.4	.35	.50
108	00:27:00	67.5	8.90	3.48	70.3	221.6	.35	.52
109	00:27:15	67.8	8.58	3.31	72.0	221.8	.34	.49
110	00:27:30	68.0	8.63	3.35	71.7	220.3	.35	.50
111	00:27:45	68.3	8.60	3.41	70.6	222.0	.35	.51
112	00:28:00	68.5	8.48	3.33	71.4	225.2	.34	.51
113	00:28:15	68.8	8.70	3.26	70.9	217.0	.34	.52
114	00:28:30	69.0	9.60	3.19	71.3	201.1	.33	.57
115	00:28:45	69.3	10.95	3.23	74.4	213.1	.31	.51
116	00:29:00	69.5	11.95	3.36	78.3	224.6	.32	.50
117	00:29:15	69.8	12.17	3.46	81.7	250.9	.31	.48
118	00:29:30	70.0	11.43	3.57	81.5	254.3	.32	.50
119	00:29:45	70.3	10.70	3.72	77.0	261.9	.35	.50
120	00:30:00	70.5	11.63	3.52	75.9	258.2	.33	.49

Control-Period: 0.0 - 10.5 (minutes)
Exposure-Period: 10.8 - 40.5 (minutes)
Recovery-Period: 40.8 - 70.5 (minutes)

BAYER

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	E sec
1	00:00:15	.3	11.73	3.43	101.3	306.7	.24	.37
2	00:00:30	.5	12.48	3.60	100.7	321.1	.24	.36
3	00:00:45	.8	12.48	3.49	102.3	320.5	.25	.35
4	00:01:00	1.0	12.65	3.48	100.9	315.2	.24	.35
5	00:01:15	1.3	12.65	3.70	100.1	318.0	.25	.37
6	00:01:30	1.5	13.60	3.81	98.1	319.1	.25	.36
7	00:01:45	1.8	12.93	3.81	95.8	312.9	.27	.37
8	00:02:00	2.0	13.65	4.00	94.5	311.5	.27	.37
9	00:02:15	2.3	13.60	3.91	96.3	315.9	.25	.35
10	00:02:30	2.5	13.70	3.71	98.5	319.4	.26	.35
11	00:02:45	2.8	13.00	3.66	96.9	300.3	.26	.36
12	00:03:00	3.0	13.60	3.73	97.5	305.6	.25	.35
13	00:03:15	3.3	13.58	3.71	97.5	309.0	.25	.36
14	00:03:30	3.5	13.73	3.94	98.6	311.7	.26	.36
15	00:03:45	3.8	13.38	3.77	98.9	313.1	.25	.36
16	00:04:00	4.0	12.58	3.82	97.4	310.7	.25	.37
17	00:04:15	4.3	12.83	3.83	96.4	315.7	.26	.37
18	00:04:30	4.5	13.40	3.82	95.6	310.6	.27	.37
19	00:04:45	4.8	14.00	3.99	96.0	313.1	.26	.36
20	00:05:00	5.0	14.48	4.17	95.1	320.2	.27	.37
21	00:05:15	5.3	14.63	4.09	95.0	320.4	.25	.36
22	00:05:30	5.5	14.50	3.85	98.4	328.1	.25	.35
23	00:05:45	5.8	13.42	3.69	99.0	319.4	.26	.36
24	00:06:00	6.0	12.23	3.78	96.6	320.9	.27	.37
25	00:06:15	6.3	12.83	4.02	94.4	316.2	.27	.37
26	00:06:30	6.5	13.43	4.09	93.1	313.9	.31	.36
27	00:06:45	6.8	14.10	3.85	96.3	319.9	.27	.34
28	00:07:00	7.0	13.60	3.98	97.1	320.7	.27	.35
29	00:07:15	7.3	14.18	4.02	97.1	323.3	.25	.36
30	00:07:30	7.5	14.75	3.84	99.8	326.4	.24	.35
31	00:07:45	7.8	10.05	2.84	100.1	305.9	.24	.39
32	00:08:00	8.0	8.40	2.93	92.0	256.7	.26	.42
33	00:08:15	8.3	8.75	2.94	90.0	259.4	.26	.42
34	00:08:30	8.5	9.78	3.20	88.9	267.0	.28	.40
35	00:08:45	8.8	10.33	3.23	89.5	273.5	.27	.40
36	00:09:00	9.0	8.58	2.49	89.7	245.2	.26	.42
37	00:09:15	9.3	10.92	2.68	92.8	230.5	.26	.39
38	00:09:30	9.5	8.85	3.14	87.8	234.3	.30	.41
39	00:09:45	9.8	10.30	3.47	85.9	253.5	.30	.40
40	00:10:00	10.0	9.88	3.27	85.4	258.4	.30	.40
1	00:00:15	10.3	10.38	2.95	106.7	296.8	.23	.36
2	00:00:30	10.5	10.23	3.00	99.6	285.9	.25	.37

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
3	00:00:45	10.8	10.15	3.10	94.5	275.1	.26	.39
4	00:01:00	11.0	10.00	3.04	92.0	273.0	.28	.39
5	00:01:15	11.3	10.60	3.13	91.5	278.0	.28	.38
6	00:01:30	11.5	10.00	3.07	90.9	274.6	.27	.39
7	00:01:45	11.8	10.60	3.28	89.0	275.3	.28	.39
8	00:02:00	12.0	10.25	3.33	86.9	271.5	.29	.41
9	00:02:15	12.3	10.20	3.29	86.0	270.1	.29	.41
10	00:02:30	12.5	10.92	3.45	85.7	273.7	.30	.40
11	00:02:45	12.8	10.55	3.34	86.3	278.4	.29	.40
12	00:03:00	13.0	10.05	3.36	85.4	272.7	.29	.41
13	00:03:15	13.3	10.10	3.35	83.7	284.3	.30	.42
14	00:03:30	13.5	9.90	3.27	84.7	265.9	.29	.41
15	00:03:45	13.8	10.68	3.51	85.4	275.3	.29	.40
16	00:04:00	14.0	10.90	3.51	86.1	281.5	.29	.40
17	00:04:15	14.3	10.63	3.36	86.2	282.8	.28	.41
18	00:04:30	14.5	10.65	3.47	85.2	274.7	.29	.41
19	00:04:45	14.8	10.80	3.42	86.4	277.9	.28	.40
20	00:05:00	15.0	11.00	3.61	85.4	277.0	.29	.42
21	00:05:15	15.3	10.48	3.43	85.1	275.5	.29	.42
22	00:05:30	15.5	10.95	3.44	84.6	272.1	.29	.41
23	00:05:45	15.8	11.05	3.50	85.4	271.2	.29	.41
24	00:06:00	16.0	10.63	3.39	84.7	276.4	.29	.42
25	00:06:15	16.3	10.75	3.43	85.1	271.6	.29	.41
26	00:06:30	16.5	11.10	3.53	85.2	275.1	.30	.42
27	00:06:45	16.8	10.83	3.51	83.6	269.7	.30	.43
28	00:07:00	17.0	10.68	3.42	83.5	268.7	.30	.43
29	00:07:15	17.3	10.80	3.53	82.9	272.6	.30	.42
30	00:07:30	17.5	10.77	3.47	82.6	275.5	.29	.43
31	00:07:45	17.8	11.08	3.43	84.2	276.3	.28	.41
32	00:08:00	18.0	11.08	3.30	87.4	281.3	.27	.41
33	00:08:15	18.3	10.55	3.59	85.8	275.1	.30	.43
34	00:08:30	18.5	10.90	3.54	83.3	274.3	.30	.43
35	00:08:45	18.8	10.73	3.49	83.5	276.7	.29	.42
36	00:09:00	19.0	11.05	3.44	85.7	279.3	.28	.41
37	00:09:15	19.3	10.38	3.44	86.1	279.8	.30	.43
38	00:09:30	19.5	10.77	3.50	83.2	276.6	.30	.43
39	00:09:45	19.8	10.53	3.45	82.7	273.8	.30	.42
40	00:10:00	20.0	10.05	3.26	83.3	270.4	.30	.42
41	00:10:15	20.3	10.33	3.44	83.1	270.0	.30	.42
42	00:10:30	20.5	10.40	3.39	82.0	266.9	.30	.43
43	00:10:45	20.8	10.38	3.57	81.7	270.0	.31	.43
44	00:11:00	21.0	10.85	3.43	82.3	272.3	.30	.43

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
45	00:11:15	21.3	10.63	3.53	82.6	278.2	.30	.43
46	00:11:30	21.5	10.50	3.45	83.9	282.4	.29	.41
47	00:11:45	21.8	10.58	3.59	82.2	274.2	.30	.44
48	00:12:00	22.0	10.85	3.28	87.3	278.9	.27	.40
49	00:12:15	22.3	10.18	3.46	85.8	274.1	.30	.43
50	00:12:30	22.5	11.02	3.68	82.5	276.9	.30	.43
51	00:12:45	22.8	11.05	3.38	83.3	273.9	.29	.41
52	00:13:00	23.0	10.33	3.41	85.6	278.2	.30	.42
53	00:13:15	23.3	10.77	3.51	83.1	278.9	.30	.43
54	00:13:30	23.5	11.05	3.55	82.6	280.6	.30	.42
55	00:13:45	23.8	11.48	3.48	85.0	287.7	.29	.40
56	00:14:00	24.0	10.75	3.64	83.9	287.3	.30	.42
57	00:14:15	24.3	11.90	3.83	82.8	287.8	.30	.42
58	00:14:30	24.5	10.93	3.58	83.2	282.3	.29	.42
59	00:14:45	24.8	10.73	3.56	83.7	288.3	.30	.42
60	00:15:00	25.0	11.00	3.61	83.4	288.3	.30	.42
61	00:15:15	25.3	11.20	3.51	84.5	287.7	.30	.40
62	00:15:30	25.5	10.45	3.47	84.0	278.5	.30	.43
63	00:15:45	25.8	10.80	3.43	84.0	277.7	.29	.42
64	00:16:00	26.0	10.68	3.51	84.1	279.3	.30	.42
65	00:16:15	26.3	11.70	3.55	84.4	284.1	.29	.41
66	00:16:30	26.5	11.15	3.59	86.0	280.6	.30	.42
67	00:16:45	26.8	11.67	3.57	84.7	282.0	.30	.42
68	00:17:00	27.0	11.43	3.62	85.1	287.8	.30	.41
69	00:17:15	27.3	11.70	3.76	83.1	285.7	.31	.43
70	00:17:30	27.5	10.95	3.49	82.8	281.0	.30	.43
71	00:17:45	27.8	11.30	3.60	83.6	279.5	.30	.42
72	00:18:00	28.0	11.13	3.73	81.6	279.2	.31	.44
73	00:18:15	28.3	11.35	3.72	81.2	282.2	.30	.43
74	00:18:30	28.5	11.68	3.61	83.4	284.1	.30	.42
75	00:18:45	28.8	11.28	3.69	82.3	281.0	.31	.42
76	00:19:00	29.0	11.03	3.54	82.9	283.9	.31	.42
77	00:19:15	29.3	11.50	3.47	84.7	286.2	.28	.39
78	00:19:30	29.5	12.00	3.49	92.0	292.9	.27	.39
79	00:19:45	29.8	11.65	3.84	85.8	291.7	.30	.42
80	00:20:00	30.0	11.75	3.59	85.9	289.4	.29	.41
81	00:20:15	30.3	11.48	3.75	84.3	290.4	.30	.43
82	00:20:30	30.5	11.20	3.59	83.4	289.2	.29	.42
83	00:20:45	30.8	12.65	3.48	85.8	290.8	.27	.40
84	00:21:00	31.0	10.50	3.52	88.6	286.8	.30	.42
85	00:21:15	31.3	11.23	3.58	84.7	289.3	.31	.41
86	00:21:30	31.5	11.28	3.59	83.4	289.6	.31	.42

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
87	00:21:45	31.8	10.98	3.60	81.8	281.8	.30	.43
88	00:22:00	32.0	9.95	3.41	81.6	272.8	.31	.44
89	00:22:15	32.3	10.43	3.54	80.1	269.4	.31	.44
90	00:22:30	32.5	10.58	3.66	78.7	261.9	.32	.46
91	00:22:45	32.8	9.93	3.42	78.5	260.3	.31	.44
92	00:23:00	33.0	10.60	3.45	81.4	266.8	.31	.44
93	00:23:15	33.3	10.00	3.59	78.9	267.7	.32	.45
94	00:23:30	33.5	10.40	3.60	79.2	274.0	.31	.44
95	00:23:45	33.8	10.48	3.60	80.1	276.1	.30	.44
96	00:24:00	34.0	10.95	3.56	81.1	279.0	.30	.43
97	00:24:15	34.3	11.45	3.44	83.1	271.0	.30	.43
98	00:24:30	34.5	10.53	3.57	81.9	272.5	.31	.43
99	00:24:45	34.8	10.93	3.66	82.2	276.8	.31	.42
100	00:25:00	35.0	10.93	3.43	84.0	274.6	.29	.41
101	00:25:15	35.3	10.63	3.62	82.2	272.9	.31	.45
102	00:25:30	35.5	11.55	3.67	81.7	280.8	.30	.43
103	00:25:45	35.8	10.95	3.64	85.1	282.7	.31	.43
104	00:26:00	36.0	11.30	3.75	82.6	283.4	.30	.43
105	00:26:15	36.3	11.60	3.51	89.1	284.8	.29	.40
106	00:26:30	36.5	10.68	3.56	84.7	283.8	.31	.42
107	00:26:45	36.8	11.63	3.61	87.2	285.0	.30	.41
108	00:27:00	37.0	10.75	3.60	84.9	281.2	.31	.44
109	00:27:15	37.3	10.58	3.62	80.8	270.1	.32	.44
110	00:27:30	37.5	10.68	3.67	79.3	273.2	.32	.45
111	00:27:45	37.8	11.18	3.82	78.6	273.9	.32	.45
112	00:28:00	38.0	11.10	3.58	81.9	274.0	.31	.44
113	00:28:15	38.3	9.83	3.36	80.3	267.4	.31	.44
114	00:28:30	38.5	11.05	3.73	78.8	265.9	.31	.46
115	00:28:45	38.8	10.95	3.77	78.8	266.4	.32	.46
116	00:29:00	39.0	10.28	3.67	77.9	261.7	.31	.45
117	00:29:15	39.3	10.80	3.60	79.6	272.6	.30	.44
118	00:29:30	39.5	10.33	3.39	84.0	269.4	.29	.43
119	00:29:45	39.8	9.85	3.54	80.4	266.2	.32	.46
120	00:30:00	40.0	9.88	3.63	77.6	259.7	.33	.47
1	00:00:15	40.3	5.83	2.16	89.6	183.3	.30	.44
2	00:00:30	40.5	5.95	2.51	79.9	181.4	.33	.48
3	00:00:45	40.8	5.95	2.59	74.2	182.1	.36	.48
4	00:01:00	41.0	6.48	2.87	71.8	193.3	.36	.50
5	00:01:15	41.3	6.85	2.93	72.3	203.0	.35	.48
6	00:01:30	41.5	6.70	2.88	72.3	204.6	.35	.48
7	00:01:45	41.8	7.65	2.87	75.9	217.7	.32	.46
8	00:02:00	42.0	7.43	2.92	76.8	219.6	.32	.47

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
9	00:02:15	42.3	7.75	3.12	75.4	220.1	.33	.48
10	00:02:30	42.5	7.65	3.24	74.4	223.1	.34	.48
11	00:02:45	42.8	7.80	3.10	75.1	221.5	.32	.48
12	00:03:00	43.0	7.75	3.05	76.1	227.0	.32	.47
13	00:03:15	43.3	8.03	3.10	77.7	235.5	.31	.46
14	00:03:30	43.5	8.13	3.00	80.2	243.5	.30	.44
15	00:03:45	43.8	8.20	3.12	79.3	236.8	.31	.45
16	00:04:00	44.0	8.53	3.09	80.4	238.1	.31	.45
17	00:04:15	44.3	8.15	2.91	80.7	237.6	.31	.46
18	00:04:30	44.5	8.77	3.12	80.2	236.3	.30	.44
19	00:04:45	44.8	8.68	3.03	85.4	246.1	.29	.43
20	00:05:00	45.0	8.65	3.08	83.3	247.3	.31	.44
21	00:05:15	45.3	9.00	3.10	83.1	247.8	.30	.43
22	00:05:30	45.5	8.95	3.14	82.8	246.3	.31	.44
23	00:05:45	45.8	9.00	3.53	78.1	239.5	.32	.50
24	00:06:00	46.0	8.50	2.78	81.6	240.5	.29	.42
25	00:06:15	46.3	8.65	2.78	90.3	230.9	.26	.42
26	00:06:30	46.5	10.85	2.92	92.2	246.4	.27	.41
27	00:06:45	46.8	8.80	2.67	93.1	241.8	.30	.42
28	00:07:00	47.0	10.00	2.83	91.0	241.3	.28	.40
29	00:07:15	47.3	8.58	2.80	90.3	233.1	.29	.44
30	00:07:30	47.5	9.85	2.89	92.3	242.9	.28	.41
31	00:07:45	47.8	12.02	2.94	96.1	255.6	.26	.39
32	00:08:00	48.0	11.55	2.90	87.9	232.3	.33	.45
33	00:08:15	48.3	12.40	2.75	90.6	233.3	.29	.38
34	00:08:30	48.5	7.60	3.21	84.2	230.4	.32	.48
35	00:08:45	48.8	8.10	3.27	76.7	234.3	.33	.49
36	00:09:00	49.0	8.83	3.40	76.2	243.3	.32	.48
37	00:09:15	49.3	8.88	3.19	77.5	247.0	.31	.45
38	00:09:30	49.5	8.73	3.22	78.9	248.0	.31	.44
39	00:09:45	49.8	8.15	3.09	80.0	239.7	.30	.46
40	00:10:00	50.0	8.48	3.13	79.7	235.3	.31	.46
41	00:10:15	50.3	8.55	3.17	79.9	240.6	.31	.44
42	00:10:30	50.5	7.80	2.77	78.8	238.3	.32	.47
43	00:10:45	50.8	6.03	2.04	73.8	184.5	.63	.45
44	00:11:00	51.0	6.00	2.20	76.3	168.6	.51	.44
45	00:11:15	51.3	7.00	2.85	77.4	192.5	.32	.48
46	00:11:30	51.5	7.50	2.91	75.7	206.5	.34	.48
47	00:11:45	51.8	7.83	2.99	75.1	214.8	.33	.48
48	00:12:00	52.0	7.50	2.83	75.9	206.1	.33	.46
49	00:12:15	52.3	8.23	2.98	78.5	222.0	.31	.45
50	00:12:30	52.5	8.40	3.12	78.5	230.2	.32	.46

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
51	00:12:45	52.6	8.30	3.09	77.4	230.4	.33	.46
52	00:13:00	53.0	9.42	3.07	78.3	230.1	.32	.45
53	00:13:15	53.3	7.78	3.05	76.9	221.3	.33	.47
54	00:13:30	53.5	7.98	3.00	76.3	222.9	.32	.46
55	00:13:45	53.8	8.43	2.94	77.8	228.9	.32	.47
56	00:14:00	54.0	8.73	3.35	76.0	225.2	.34	.48
57	00:14:15	54.3	9.23	3.01	77.2	234.6	.31	.45
58	00:14:30	54.5	8.20	3.19	78.1	224.4	.34	.48
59	00:14:45	54.8	8.00	3.08	76.3	228.8	.32	.47
60	00:15:00	55.0	7.75	3.11	74.2	222.7	.33	.50
61	00:15:15	55.3	8.05	3.05	75.1	220.7	.32	.47
62	00:15:30	55.5	8.98	3.24	76.0	232.6	.33	.47
63	00:15:45	55.8	9.00	3.29	75.8	239.3	.33	.47
64	00:16:00	56.0	8.75	3.11	76.1	235.9	.32	.47
65	00:16:15	56.3	9.10	3.28	76.1	226.5	.32	.47
66	00:16:30	56.5	9.02	3.36	76.1	235.9	.33	.47
67	00:16:45	56.8	8.70	3.07	77.8	241.1	.31	.46
68	00:17:00	57.0	9.05	3.25	78.0	241.8	.31	.45
69	00:17:15	57.3	9.78	2.89	81.8	240.3	.30	.43
70	00:17:30	57.5	7.88	3.01	80.1	222.5	.31	.47
71	00:17:45	57.8	8.23	3.04	77.6	227.5	.32	.47
72	00:18:00	58.0	8.83	3.09	78.0	233.3	.31	.46
73	00:18:15	58.3	8.43	3.08	76.7	228.0	.32	.48
74	00:18:30	58.5	8.48	3.14	76.0	229.5	.32	.46
75	00:18:45	58.8	8.75	3.27	76.6	232.0	.32	.47
76	00:19:00	59.0	8.83	3.00	76.9	231.5	.31	.49
77	00:19:15	59.3	7.80	2.87	77.2	225.4	.31	.47
78	00:19:30	59.5	8.65	3.04	80.2	232.3	.30	.44
79	00:19:45	59.8	9.13	3.20	80.3	242.2	.31	.46
80	00:20:00	60.0	9.50	3.29	79.3	242.7	.31	.46
81	00:20:15	60.3	9.25	3.37	78.3	241.6	.32	.46
82	00:20:30	60.5	9.20	3.22	78.9	248.5	.31	.44
83	00:20:45	60.8	9.68	3.38	78.5	252.3	.32	.45
84	00:21:00	61.0	7.83	2.82	80.7	245.2	.31	.43
85	00:21:15	61.3	8.50	3.16	78.3	234.1	.32	.47
86	00:21:30	61.5	8.88	3.14	77.7	233.8	.32	.45
87	00:21:45	61.8	8.58	3.10	78.2	238.5	.31	.45
88	00:22:00	62.0	8.88	3.12	78.2	238.2	.31	.46
89	00:22:15	62.3	8.45	3.11	78.4	239.5	.31	.46
90	00:22:30	62.5	8.50	3.15	79.9	235.1	.30	.45
91	00:22:45	62.8	9.20	3.25	79.9	245.8	.31	.46
92	00:23:00	63.0	8.90	3.17	78.1	241.0	.31	.48

LUNG SENSITIZATION-IMMEDIATE

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	PEF ml/sec	TV ml	RATE b/min.	MV ml/min.	IT sec	ET sec
: 93	00:23:15	63.3	8.93	3.23	77.5	237.5	.31	.46
: 94	00:23:30	63.5	8.03	3.23	78.2	231.6	.31	.46
: 95	00:23:45	63.8	8.23	3.30	77.5	238.8	.33	.46
: 96	00:24:00	64.0	8.95	3.20	76.8	242.0	.33	.46
: 97	00:24:15	64.3	8.58	3.10	76.9	234.5	.33	.47
: 98	00:24:30	64.5	8.77	3.19	76.1	229.5	.33	.47
: 99	00:24:45	64.8	8.83	3.32	75.4	234.1	.34	.47
: 100	00:25:00	65.0	8.93	3.45	73.5	234.1	.35	.49
: 101	00:25:15	65.3	8.58	3.29	73.7	234.8	.32	.48
: 102	00:25:30	65.5	9.15	3.40	78.2	248.2	.32	.46
: 103	00:25:45	65.8	9.23	3.40	78.0	251.3	.32	.47
: 104	00:26:00	66.0	9.15	3.40	76.6	247.6	.33	.48
: 105	00:26:15	66.3	8.55	3.10	78.3	236.0	.32	.46
: 106	00:26:30	66.5	8.88	3.27	76.5	232.0	.33	.48
: 107	00:26:45	66.8	9.23	3.33	75.5	234.0	.32	.47
: 108	00:27:00	67.0	8.83	3.19	74.7	232.7	.33	.48
: 109	00:27:15	67.3	8.77	3.25	74.9	235.0	.32	.48
: 110	00:27:30	67.5	9.05	3.31	76.0	239.9	.31	.47
: 111	00:27:45	67.8	9.23	3.14	79.8	245.8	.30	.44
: 112	00:28:00	68.0	8.93	3.14	79.1	241.4	.32	.47
: 113	00:28:15	68.3	9.10	3.20	78.4	240.6	.31	.46
: 114	00:28:30	68.5	8.85	3.31	77.2	240.1	.32	.48
: 115	00:28:45	68.8	8.85	3.26	76.6	241.0	.32	.47
: 116	00:29:00	69.0	8.60	3.27	75.6	235.2	.32	.48
: 117	00:29:15	69.3	8.50	3.06	78.2	235.5	.30	.47
: 118	00:29:30	69.5	8.50	2.78	82.1	230.2	.29	.43
: 119	00:29:45	69.8	7.98	3.12	79.4	225.0	.32	.47
: 120	00:30:00	70.0	8.88	3.10	79.9	236.5	.30	.45

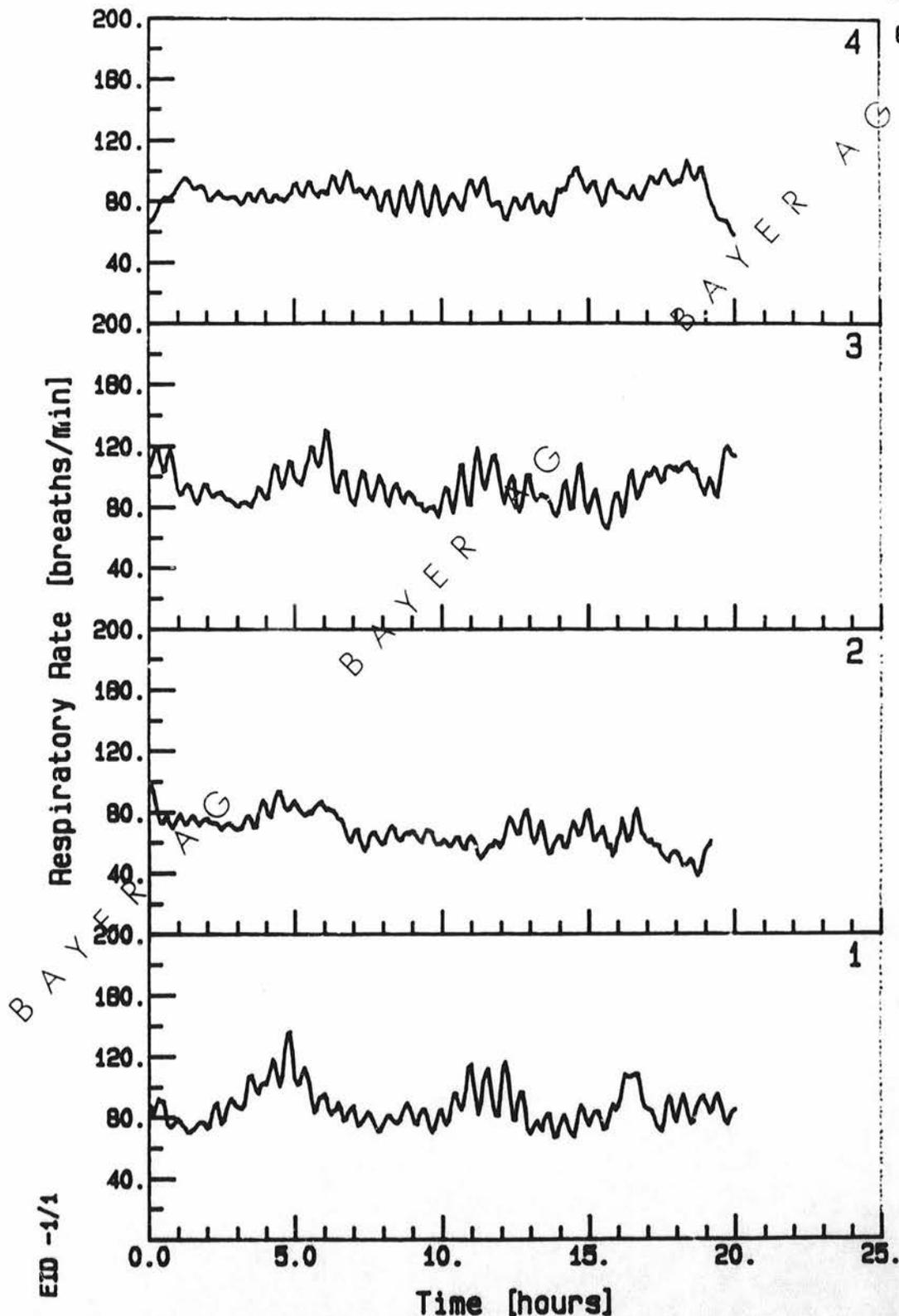
Control-Period: 0.0 - 10.0 (minutes)
 Exposure-Period: 10.3 - 40.0 (minutes)
 Recovery-Period: 40.3 - 70.0 (minutes)

BAYER A

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Desmodur VPPU 1806

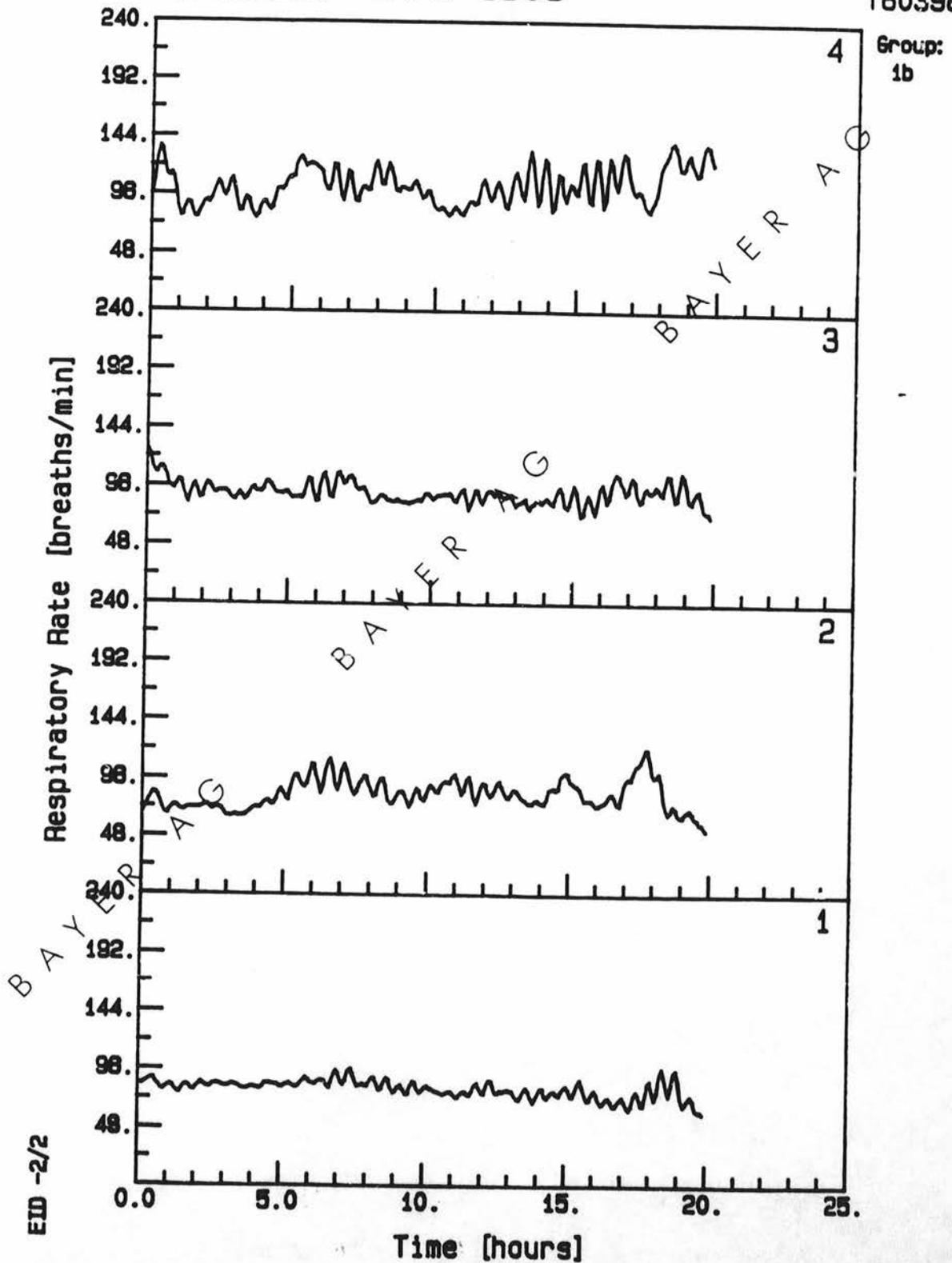
T6039897



LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Desmodur VPPU 1806

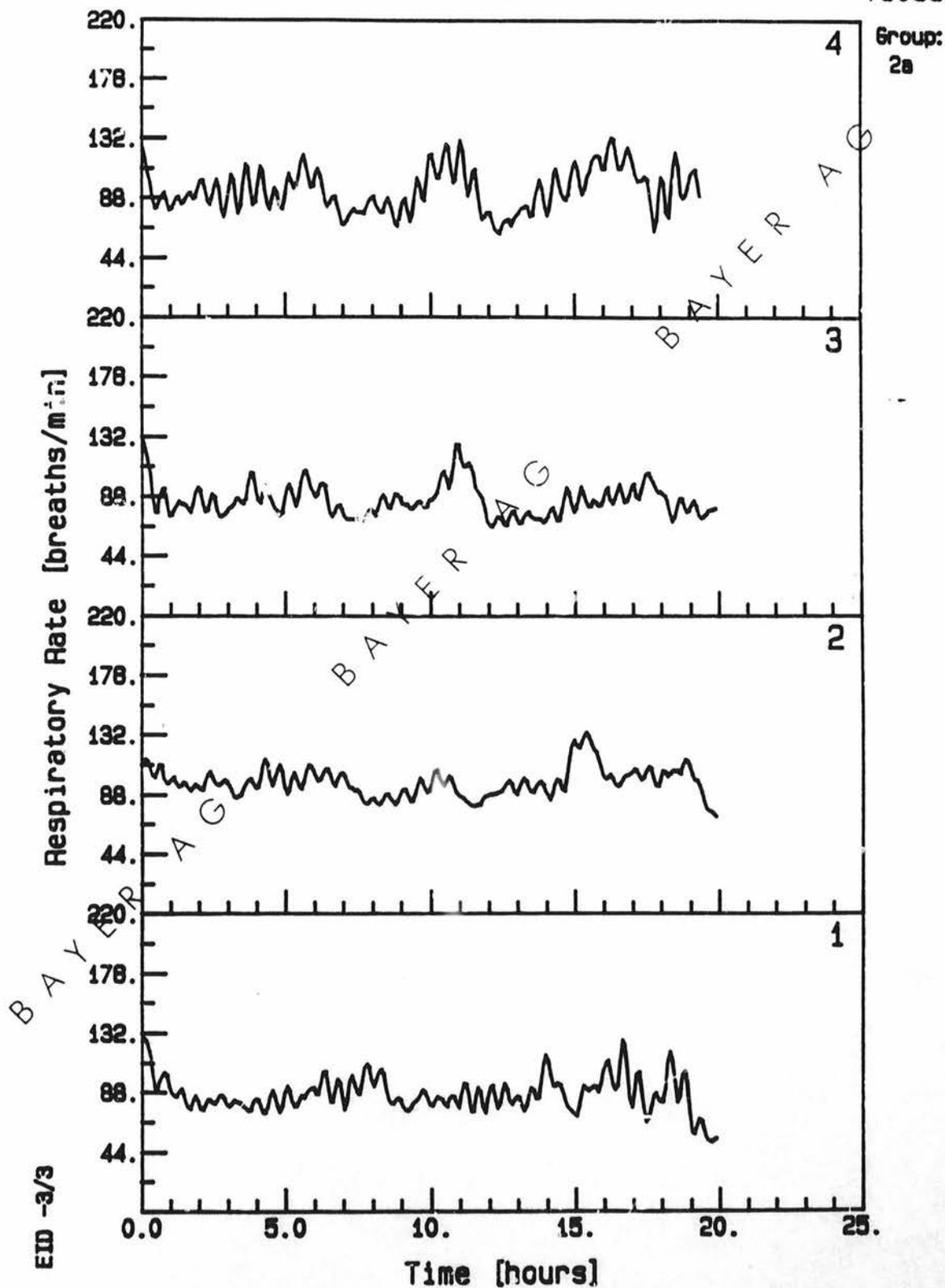
T6039897



LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Desmodur VPPU 1806

T6039897

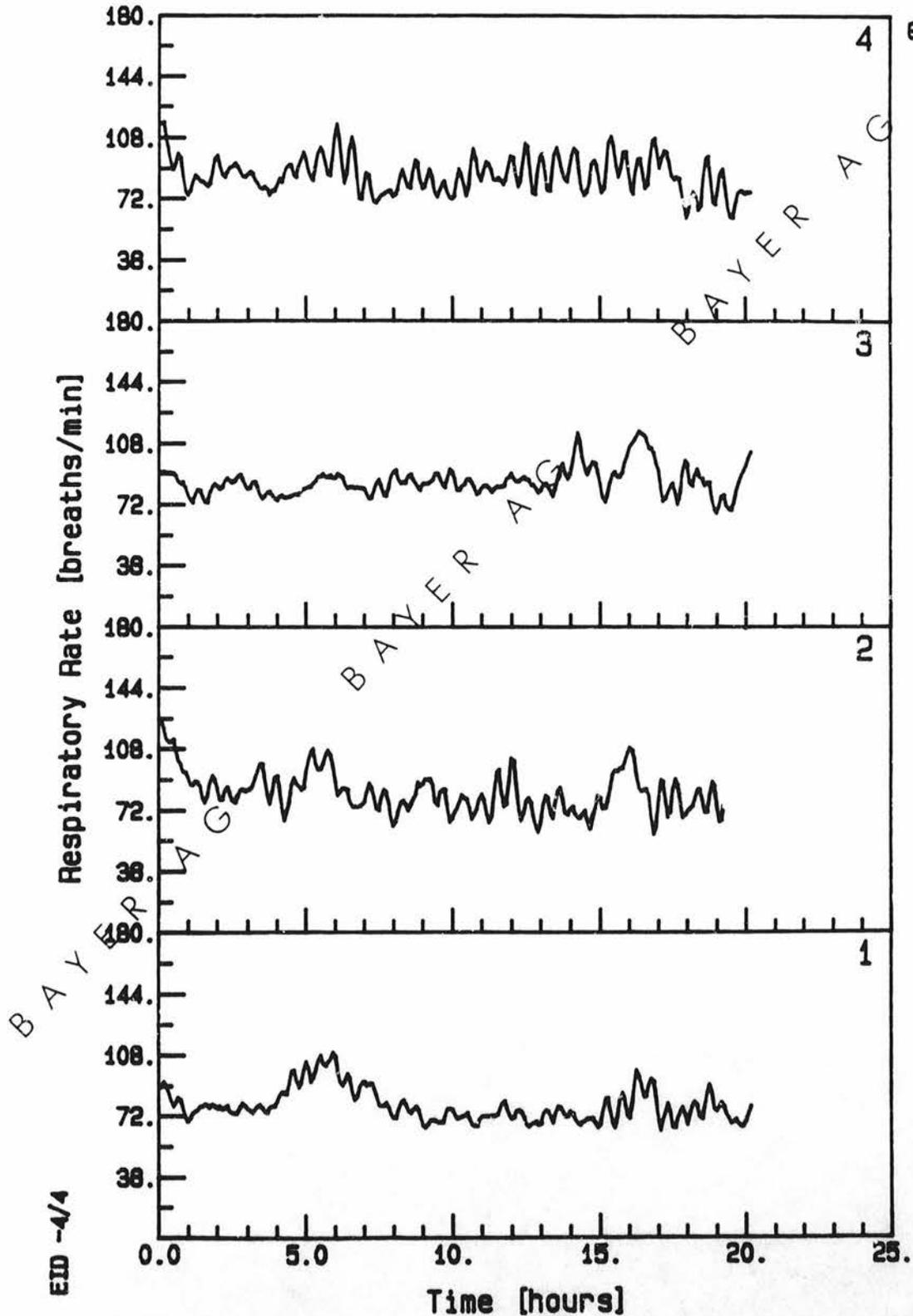


LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Desmodur VPPU 1806

T6039897

Group:
2b



LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

SUMMARY TABLE

(Data relative to control-period in %)

Group:	Min./ Max.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
1a	min.	60	33	75	101	72
	max.	122	132	148	164	119
1b	min.	66	57	53	71	73
	max.	111	128	92	136	98
2a	min.	40	78	46	44	57
	max.	89	131	93	96	94
2b	min.	76	42	73	48	63
	max.	141	142	132	93	98

BAYER AG

BAYER AG

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
3	00:03:00	3	111	115	88	65	85
8	00:08:00	8	91	84	88	74	83
13	00:13:00	13	151	94	90	83	105
18	00:18:00	18	81	77	96	74	82
23	00:23:00	23	65	74	143	68	87
28	00:28:00	28	62	68	136	69	84
33	00:33:00	33	87	86	146	71	97
38	00:38:00	38	118	53	131	79	95
43	00:43:00	43	86	62	99	86	83
48	00:48:00	48	65	94	89	81	82
53	00:53:00	53	96	88	118	76	94
58	00:58:00	58	72	71	136	78	89
63	01:03:00	63	67	60	108	78	78
68	01:08:00	68	70	65	77	78	73
73	01:13:00	73	75	89	82	82	82
78	01:18:00	78	79	87	83	99	87
83	01:23:00	83	77	62	89	112	85
88	01:28:00	88	74	73	85	109	85
93	01:33:00	93	70	64	96	113	86
98	01:38:00	98	69	89	108	110	94
103	01:43:00	103	71	82	96	81	83
108	01:48:00	108	70	74	75	82	76
113	01:53:00	113	74	63	72	78	72
118	01:58:00	118	75	72	72	74	73
123	02:03:00	123	72	76	78	79	76
128	02:08:00	128	67	75	105	92	85
133	02:13:00	133	74	84	111	80	87
138	02:18:00	138	77	74	95	86	83
143	02:23:00	143	62	73	94	83	78
148	02:28:00	148	110	74	101	78	91
153	02:33:00	153	121	78	94	97	97
158	02:38:00	158	75	62	83	94	79
163	02:43:00	163	73	59	78	81	73
168	02:48:00	168	74	64	78	83	75
173	02:53:00	173	94	74	85	82	84
178	02:58:00	178	104	84	71	87	87
183	03:03:00	183	84	69	97	78	82
188	03:08:00	188	65	70	85	77	74
193	03:13:00	193	70	64	85	82	75
198	03:18:00	198	69	73	79	75	74
203	03:23:00	203	71	73	88	74	76
208	03:28:00	208	77	63	72	73	71

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
213	03:33:00	213	110	67	81	73	83
218	03:38:00	218	136	94	68	97	99
223	03:43:00	223	171	72	80	87	102
228	03:48:00	228	152	60	74	94	95
233	03:53:00	233	71	69	108	69	79
238	03:58:00	238	80	75	111	86	88
243	04:03:00	243	79	105	80	108	93
248	04:08:00	248	67	102	99	91	90
253	04:13:00	253	69	74	71	78	73
258	04:18:00	258	70	68	72	73	71
263	04:23:00	263	128	64	71	80	86
268	04:28:00	268	154	74	118	70	104
273	04:33:00	273	144	87	137	83	113
278	04:38:00	278	117	114	78	80	97
283	04:43:00	283	71	99	122	82	94
288	04:48:00	288	111	108	118	65	101
293	04:53:00	293	144	100	80	91	104
298	04:58:00	298	168	85	108	85	112
303	05:03:00	303	133	59	145	75	103
308	05:08:00	308	134	87	118	97	109
313	05:13:00	313	125	80	76	102	96
318	05:18:00	318	64	76	79	76	74
323	05:23:00	323	72	74	68	121	83
328	05:28:00	328	142	71	75	68	89
333	05:33:00	333	83	87	83	70	81
338	05:38:00	338	110	80	81	86	89
343	05:43:00	343	123	61	132	119	109
348	05:48:00	348	98	87	150	89	106
353	05:53:00	353	66	88	140	91	96
358	05:58:00	358	68	81	135	77	90
363	06:03:00	363	69	96	92	75	83
368	06:08:00	368	116	95	119	77	102
373	06:13:00	373	106	96	143	76	105
378	06:18:00	378	67	81	145	83	94
383	06:23:00	383	112	73	145	68	100
388	06:28:00	388	118	90	120	103	108
393	06:33:00	393	65	91	71	111	85
398	06:38:00	398	67	72	63	123	81
403	06:43:00	403	100	77	57	81	81
408	06:48:00	408	64	71	90	67	73
413	06:53:00	413	68	72	90	85	79
418	06:58:00	418	62	64	149	113	97

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
423	07:03:00	423	80	46	87	103	89
428	07:08:00	428	120	42	97	108	91
433	07:13:00	433	117	66	72	93	87
438	07:18:00	438	71	86	72	97	81
443	07:23:00	443	70	79	74	73	74
448	07:28:00	448	73	57	72	82	71
453	07:33:00	453	74	62	128	66	82
458	07:38:00	458	76	43	109	72	75
463	07:43:00	463	69	57	126	67	80
468	07:48:00	468	83	56	88	92	80
473	07:53:00	473	100	74	66	105	86
478	07:58:00	478	70	63	100	119	88
483	08:03:00	483	66	59	102	94	80
488	08:08:00	488	70	67	86	68	73
493	08:13:00	493	67	51	79	76	68
498	08:18:00	498	79	57	110	66	78
503	08:23:00	503	78	70	71	78	74
508	08:28:00	508	85	75	80	78	80
513	08:33:00	513	69	80	64	62	69
518	08:38:00	518	72	82	117	62	83
523	08:43:00	523	78	68	121	66	83
528	08:48:00	528	74	46	81	88	72
533	08:53:00	533	87	46	80	94	77
538	08:58:00	538	104	79	91	108	95
543	09:03:00	543	104	54	85	100	86
548	09:08:00	548	99	69	76	63	77
553	09:13:00	553	82	63	109	67	80
558	09:18:00	558	66	70	68	78	71
563	09:23:00	563	69	78	73	94	78
568	09:28:00	568	65	50	113	108	84
573	09:33:00	573	90	52	83	100	81
578	09:38:00	578	100	50	71	67	72
583	09:43:00	583	69	86	72	62	72
588	09:48:00	588	74	102	68	61	76
593	09:53:00	593	70	59	70	59	64
598	09:58:00	598	64	53	66	80	66
603	10:03:00	603	69	89	70	97	81
608	10:08:00	608	91	46	70	104	78
613	10:13:00	613	76	31	73	88	67
618	10:18:00	618	101	49	108	70	82
623	10:23:00	623	76	49	136	73	84
628	10:28:00	628	62	58	82	89	73

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
				b/min.			
633	10:33:00	633	94	42	69	94	75
638	10:38:00	638	111	82	81	70	86
643	10:43:00	643	77	75	70	62	71
648	10:48:00	648	59	77	72	77	71
653	10:53:00	653	68	73	148	59	87
658	10:58:00	658	101	49	101	60	78
663	11:03:00	663	125	46	89	56	79
668	11:08:00	668	142	68	68	101	95
673	11:13:00	673	150	70	78	128	107
678	11:18:00	678	132	77	92	111	103
683	11:23:00	683	67	33	126	97	81
688	11:28:00	688	62	51	144	101	89
693	11:33:00	693	62	56	116	87	80
698	11:38:00	698	78	21	74	96	67
703	11:43:00	703	144	47	69	102	91
708	11:48:00	708	123	56	85	77	85
713	11:53:00	713	65	71	131	67	84
718	11:58:00	718	112	58	117	77	91
723	12:03:00	723	64	65	105	71	76
728	12:08:00	728	62	59	173	93	97
733	12:13:00	733	76	85	117	79	89
738	12:18:00	738	134	28	74	56	74
743	12:23:00	743	172	50	72	57	88
748	12:28:00	748	153	93	68	61	94
753	12:33:00	753	67	94	65	57	71
758	12:38:00	758	80	67	102	73	80
763	12:43:00	763	73	54	65	104	74
768	12:48:00	768	61	77	65	88	73
773	12:53:00	773	70	84	64	89	77
778	12:58:00	778	120	56	80	91	87
783	13:03:00	783	83	96	138	84	100
788	13:08:00	788	82	99	118	66	91
793	13:13:00	793	63	75	140	91	92
798	13:18:00	798	72	51	125	81	82
803	13:23:00	803	61	54	75	63	63
808	13:28:00	808	61	51	64	63	60
813	13:33:00	813	65	71	70	64	68
818	13:38:00	818	68	84	64	92	77
823	13:43:00	823	71	92	61	100	81
828	13:48:00	828	131	34	64	76	77
833	13:53:00	833	116	49	104	67	84
838	13:58:00	838	64	44	95	61	66

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
: 843	14:03:00	843	61	62	94	66	71
: 848	14:08:00	848	57	52	81	55	61
: 853	14:13:00	853	68	56	71	68	66
: 858	14:18:00	858	75	49	92	107	81
: 863	14:23:00	863	69	97	95	66	82
: 868	14:28:00	868	66	53	67	71	64
: 873	14:33:00	873	72	32	71	156	83
: 878	14:38:00	878	65	81	64	113	81
: 883	14:43:00	883	70	92	65	112	85
: 888	14:48:00	888	66	52	89	125	83
: 893	14:53:00	893	77	66	172	117	108
: 898	14:58:00	898	118	51	161	96	107
: 903	15:03:00	903	114	79	109	58	90
: 908	15:08:00	908	71	110	74	62	79
: 913	15:13:00	913	62	107	71	66	76
: 918	15:18:00	918	95	62	68	73	75
: 923	15:23:00	923	93	74	68	113	87
: 928	15:28:00	928	86	55	72	112	81
: 933	15:33:00	933	65	48	71	94	70
: 938	15:38:00	938	60	83	73	90	76
: 943	15:43:00	943	89	65	73	68	74
: 948	15:48:00	948	54	30	58	64	53
: 953	15:53:00	953	55	69	69	60	63
: 958	15:58:00	958	69	25	66	103	66
: 963	16:03:00	963	103	62	72	104	85
: 968	16:08:00	968	85	50	103	90	82
: 973	16:13:00	973	60	28	98	116	75
: 978	16:18:00	978	63	106	66	97	83
: 983	16:23:00	983	156	88	66	86	99
: 988	16:28:00	988	111	57	94	82	86
: 993	16:33:00	993	125	96	68	63	88
: 998	16:38:00	998	132	18	152	61	91
: 1003	16:43:00	1003	132	65	146	66	102
: 1008	16:48:00	1008	145	112	85	96	110
: 1013	16:53:00	1013	124	101	60	109	98
: 1018	16:58:00	1018	95	89	63	74	80
: 1023	17:03:00	1023	73	56	66	58	63
: 1028	17:08:00	1028	66	76	77	120	85
: 1033	17:13:00	1033	56	49	63	105	68
: 1038	17:18:00	1038	71	67	130	72	85
: 1043	17:23:00	1043	69	18	134	61	71
: 1048	17:28:00	1048	67	36	158	111	93

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
				b/min.			
:1053	17:33:00	1053	60	83	149	108	100
:1058	17:38:00	1058	66	59	143	65	83
:1063	17:43:00	1063	82	60	64	108	78
:1068	17:48:00	1068	82	51	60	143	84
:1073	17:53:00	1073	87	46	54	129	79
:1078	17:58:00	1078	122	58	84	115	95
:1083	18:03:00	1083	126	30	66	84	76
:1088	18:08:00	1088	82	50	61	59	63
:1093	18:13:00	1093	64	57	128	59	77
:1098	18:18:00	1098	68	57	168	59	88
:1103	18:23:00	1103	135	53	163	63	104
:1108	18:28:00	1108	85	62	102	77	82
:1113	18:33:00	1113	61	55	168	112	99
:1118	18:38:00	1118	53	52	146	165	104
:1123	18:43:00	1123	58	53	73	152	84
:1128	18:48:00	1128	65	38	62	129	74
:1133	18:53:00	1133	59	24	63	77	56
:1138	18:58:00	1138	104	7	67	121	75
:1143	19:03:00	1143	133	8	77	97	79
:1148	19:08:00	1148	95	43	69	79	72
:1153	19:13:00	1153	146	60	106	85	99
:1158	19:18:00	1158	109	63	120	70	91
:1163	19:23:00	1163	75	63	133	78	87
:1168	19:28:00	1168	64	76	136	93	92
:1173	19:33:00	1173	77	64	70	70	70
:1178	19:38:00	1178	85	80	59	71	74
:1183	19:43:00	1183	59	70	72	70	68
:1188	19:48:00	1188	63	85	94	69	78
:1193	19:53:00	1193	65	88	109	72	84
:1198	19:58:00	1198	88	134	102	62	96
:1203	20:03:00	1203	99	122	98	75	99

BAYER A

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VOPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
3	00:03:00	3	88	94	136	108	106
8	00:08:00	8	94	148	133	172	136
13	00:13:00	13	113	118	123	174	132
18	00:18:00	18	75	108	132	169	121
23	00:23:00	23	87	72	112	147	105
28	00:28:00	28	84	71	90	146	98
33	00:33:00	33	81	69	85	172	102
38	00:38:00	38	86	66	90	115	89
43	00:43:00	43	97	65	124	75	90
48	00:48:00	48	88	75	124	74	90
53	00:53:00	53	89	79	135	103	101
58	00:58:00	58	84	91	93	124	98
63	01:03:00	63	75	63	117	118	93
68	01:08:00	68	70	61	97	116	86
73	01:13:00	73	75	66	78	70	72
78	01:18:00	78	83	73	80	74	78
83	01:23:00	83	83	74	90	72	80
88	01:28:00	88	84	67	106	73	82
93	01:33:00	93	85	69	91	76	80
98	01:38:00	98	73	75	76	103	82
103	01:43:00	103	76	72	81	74	76
108	01:48:00	108	78	74	87	80	80
113	01:53:00	113	81	66	105	77	83
118	01:58:00	118	85	77	116	73	88
123	02:03:00	123	80	70	79	75	76
128	02:08:00	128	78	70	75	82	76
133	02:13:00	133	77	67	75	78	74
138	02:18:00	138	82	70	94	88	84
143	02:23:00	143	91	71	109	101	93
148	02:28:00	148	88	73	104	110	94
153	02:33:00	153	85	75	94	125	95
158	02:38:00	158	85	74	88	120	92
163	02:43:00	163	74	78	117	115	96
168	02:48:00	168	82	73	94	104	88
173	02:53:00	173	81	80	84	77	80
178	02:58:00	178	82	89	89	83	86
183	03:03:00	183	90	70	88	120	92
188	03:08:00	188	78	56	80	126	85
193	03:13:00	193	86	64	82	95	82
198	03:18:00	198	88	49	84	84	76
203	03:23:00	203	81	51	71	75	70
208	03:28:00	208	78	61	87	72	74

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
: 213	03:33:00	213	86	60	109	92	87
: 218	03:38:00	218	94	72	105	104	94
: 223	03:43:00	223	79	73	78	93	81
: 228	03:48:00	228	78	69	76	75	74
: 233	03:53:00	233	85	75	95	84	85
: 238	03:58:00	238	84	73	102	73	83
: 243	04:03:00	243	67	61	74	73	69
: 248	04:08:00	248	84	65	77	72	75
: 253	04:13:00	253	80	66	81	91	80
: 258	04:18:00	258	81	66	92	87	81
: 263	04:23:00	263	74	68	128	78	87
: 268	04:28:00	268	79	68	99	80	82
: 273	04:33:00	273	81	85	120	81	92
: 278	04:38:00	278	80	88	138	96	101
: 283	04:43:00	283	83	84	91	110	92
: 288	04:48:00	288	102	81	68	133	96
: 293	04:53:00	293	92	82	73	94	85
: 298	04:58:00	298	81	67	73	81	76
: 303	05:03:00	303	89	89	75	111	91
: 308	05:08:00	308	83	80	78	116	89
: 313	05:13:00	313	73	66	101	87	82
: 318	05:18:00	318	77	63	115	94	87
: 323	05:23:00	323	74	66	103	115	90
: 328	05:28:00	328	78	85	81	143	97
: 333	05:33:00	333	94	104	76	184	114
: 338	05:38:00	338	83	151	87	115	109
: 343	05:43:00	343	76	107	68	134	96
: 348	05:48:00	348	72	87	73	133	91
: 353	05:53:00	353	89	102	88	141	105
: 358	05:58:00	358	82	83	125	138	107
: 363	06:03:00	363	87	60	132	86	91
: 368	06:08:00	368	97	95	98	120	102
: 373	06:13:00	373	98	115	77	104	98
: 378	06:18:00	378	100	108	66	93	92
: 383	06:23:00	383	75	126	120	85	101
: 388	06:28:00	388	88	74	110	73	86
: 393	06:33:00	393	89	63	109	74	84
: 398	06:38:00	398	69	84	68	143	91
: 403	06:43:00	403	79	106	87	150	106
: 408	06:48:00	408	72	141	70	146	107
: 413	06:53:00	413	77	88	72	153	98
: 418	06:58:00	418	80	120	104	86	97

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
423	07:03:00	423	81	121	123	80	101
428	07:08:00	428	97	66	141	69	93
433	07:13:00	433	124	69	87	134	103
438	07:18:00	438	105	127	122	127	120
443	07:23:00	443	76	135	132	71	104
448	07:28:00	448	73	96	122	65	89
453	07:33:00	453	86	76	79	77	80
458	07:38:00	458	116	74	71	121	95
463	07:43:00	463	93	66	97	93	87
468	07:48:00	468	105	70	71	67	78
473	07:53:00	473	75	69	101	92	84
478	07:58:00	478	80	103	99	124	101
483	08:03:00	483	71	133	72	140	104
488	08:08:00	488	66	111	77	119	93
493	08:13:00	493	76	127	94	162	115
498	08:18:00	498	69	67	74	129	85
503	08:23:00	503	84	70	76	104	84
508	08:28:00	508	108	72	93	75	87
513	08:33:00	513	117	68	101	104	98
518	08:38:00	518	95	101	95	152	110
523	08:43:00	523	72	120	89	132	103
528	08:48:00	528	74	98	95	109	94
533	08:53:00	533	88	83	68	72	78
538	08:58:00	538	94	66	99	106	91
543	09:03:00	543	74	59	71	97	75
548	09:08:00	548	75	76	68	83	75
553	09:13:00	553	72	66	89	69	74
558	09:18:00	558	77	69	83	72	75
563	09:23:00	563	79	102	75	137	98
568	09:28:00	568	85	101	80	130	99
573	09:33:00	573	75	91	96	125	97
578	09:38:00	578	67	69	74	131	85
583	09:43:00	583	76	68	76	127	87
588	09:48:00	588	91	81	98	90	90
593	09:53:00	593	98	93	93	71	89
598	09:58:00	598	104	66	76	77	81
603	10:03:00	603	74	69	92	100	84
608	10:08:00	608	69	69	114	73	81
613	10:13:00	613	69	93	85	72	80
618	10:18:00	618	87	108	76	70	85
623	10:23:00	623	77	104	78	113	93
628	10:28:00	628	71	102	76	100	87

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
633	10:33:00	633	76	78	106	83	86
638	10:38:00	638	84	71	85	86	82
643	10:43:00	643	97	70	73	78	80
648	10:48:00	648	71	75	101	75	80
653	10:53:00	653	69	85	113	81	87
658	10:58:00	658	84	88	74	82	82
663	11:03:00	663	77	114	88	83	91
668	11:08:00	668	71	127	87	76	90
673	11:13:00	673	74	122	78	78	88
678	11:18:00	678	77	132	100	81	98
683	11:23:00	683	65	83	114	89	88
688	11:28:00	688	70	63	64	85	71
693	11:33:00	693	73	66	76	80	74
698	11:38:00	698	81	68	66	79	73
703	11:43:00	703	81	101	69	89	85
708	11:48:00	708	80	79	120	95	93
713	11:53:00	713	74	70	89	130	91
718	11:58:00	718	74	69	85	128	89
723	12:03:00	723	91	94	68	132	96
728	12:08:00	728	93	121	100	106	105
733	12:13:00	733	67	111	118	81	94
738	12:18:00	738	70	83	87	91	83
743	12:23:00	743	69	72	82	121	86
748	12:28:00	748	92	78	86	100	89
753	12:33:00	753	97	69	98	74	85
758	12:38:00	758	121	68	71	76	84
763	12:43:00	763	70	100	117	70	89
768	12:48:00	768	72	103	72	70	79
773	12:53:00	773	75	116	71	70	83
778	12:58:00	778	71	92	116	138	104
783	13:03:00	783	65	72	106	144	97
788	13:08:00	788	67	88	74	122	88
793	13:13:00	793	70	66	79	134	87
798	13:18:00	798	102	83	70	96	88
803	13:23:00	803	88	76	74	70	77
808	13:28:00	808	72	94	95	72	83
813	13:33:00	813	77	77	63	137	89
818	13:38:00	818	68	93	63	172	99
823	13:43:00	823	72	81	91	133	94
828	13:48:00	828	70	85	77	73	76
833	13:53:00	833	85	63	95	113	89
838	13:58:00	838	77	67	108	82	83

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
: 843	14:03:00	843	62	69	84	107	80
: 848	14:08:00	848	68	79	97	158	101
: 853	14:13:00	853	71	68	68	140	87
: 858	14:18:00	858	73	71	81	69	74
: 863	14:23:00	863	107	71	62	69	77
: 868	14:28:00	868	77	96	74	70	80
: 873	14:33:00	873	82	69	71	79	75
: 878	14:38:00	878	67	106	70	148	100
: 883	14:43:00	883	61	76	119	136	98
: 888	14:48:00	888	61	65	136	100	96
: 893	14:53:00	893	73	90	95	68	81
: 898	14:58:00	898	63	103	73	100	84
: 903	15:03:00	903	77	110	71	113	94
: 908	15:08:00	908	77	153	64	72	91
: 913	15:13:00	913	111	90	109	76	96
: 918	15:18:00	918	82	134	80	72	92
: 923	15:23:00	923	76	102	108	139	106
: 928	15:28:00	928	62	87	78	171	100
: 933	15:33:00	933	72	59	72	188	97
: 938	15:38:00	938	65	64	65	94	72
: 943	15:43:00	943	101	70	68	69	77
: 948	15:48:00	948	101	60	101	69	83
: 953	15:53:00	953	92	66	80	113	88
: 958	15:58:00	958	90	89	66	81	82
: 963	16:03:00	963	64	113	64	148	97
: 968	16:08:00	968	68	89	90	114	90
: 973	16:13:00	973	67	66	105	76	78
: 978	16:18:00	978	70	66	129	77	85
: 983	16:23:00	983	67	66	69	129	83
: 988	16:28:00	988	65	63	67	188	96
: 993	16:33:00	993	66	64	64	85	70
: 998	16:38:00	998	70	76	105	66	79
: 1003	16:43:00	1003	78	96	144	66	96
: 1008	16:48:00	1008	97	111	108	109	107
: 1013	16:53:00	1013	65	102	107	179	114
: 1018	16:58:00	1018	67	63	122	153	101
: 1023	17:03:00	1023	63	64	119	172	104
: 1028	17:08:00	1028	66	65	78	128	84
: 1033	17:13:00	1033	77	70	65	169	95
: 1038	17:18:00	1038	64	93	69	69	74
: 1043	17:23:00	1043	58	85	127	71	85
: 1048	17:28:00	1048	65	67	118	63	78

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 1b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
:1053	17:33:00	1053	59	111	64	82	79
:1058	17:38:00	1058	68	137	70	77	88
:1063	17:43:00	1063	72	139	87	81	95
:1068	17:48:00	1068	100	109	125	75	102
:1073	17:53:00	1073	88	134	70	75	92
:1078	17:58:00	1078	64	163	111	69	102
:1083	18:03:00	1083	57	126	68	83	83
:1088	18:08:00	1088	59	129	81	71	85
:1093	18:13:00	1093	93	81	115	66	89
:1098	18:18:00	1098	94	65	103	132	99
:1103	18:23:00	1103	61	100	79	183	106
:1108	18:28:00	1108	58	125	74	179	109
:1113	18:33:00	1113	58	73	131	163	106
:1118	18:38:00	1118	140	65	129	200	133
:1123	18:43:00	1123	121	65	116	211	128
:1128	18:48:00	1128	95	59	74	118	87
:1133	18:53:00	1133	59	69	73	64	66
:1138	18:58:00	1138	88	63	66	68	71
:1143	19:03:00	1143	91	68	78	68	76
:1148	19:08:00	1148	87	60	13	72	90
:1153	19:13:00	1153	128	62	128	172	123
:1158	19:18:00	1158	71	73	89	147	95
:1163	19:23:00	1163	62	73	77	176	97
:1168	19:28:00	1168	66	74	112	142	99
:1173	19:33:00	1173	66	84	77	100	82
:1178	19:38:00	1178	74	68	86	70	74
:1183	19:43:00	1183	80	82	90	66	80
:1188	19:48:00	1188	72	51	84	108	79
:1193	19:53:00	1193	60	64	81	144	87
:1198	19:58:00	1198	61	65	87	127	85

BAYER AG

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
3	00:03:00	3	145	102	140	140	132
8	00:08:00	8	91	119	113	104	106
13	00:13:00	13	85	92	84	90	88
18	00:18:00	18	92	106	84	114	99
23	00:23:00	23	95	145	90	71	100
28	00:28:00	28	107	124	140	109	120
33	00:33:00	33	177	121	108	99	126
38	00:38:00	38	95	93	75	58	82
43	00:43:00	43	89	88	68	79	81
48	00:48:00	48	96	97	77	74	86
53	00:53:00	53	93	121	69	83	92
58	00:58:00	58	104	102	118	105	107
63	01:03:00	63	93	91	99	95	95
68	01:08:00	68	83	92	70	99	86
73	01:13:00	73	93	85	76	77	83
78	01:18:00	78	112	111	74	76	93
83	01:23:00	83	73	106	69	80	82
88	01:28:00	88	77	95	94	90	89
93	01:33:00	93	107	89	75	80	88
98	01:38:00	98	95	93	75	74	84
103	01:43:00	103	79	132	75	69	89
108	01:48:00	108	79	98	71	71	80
113	01:53:00	113	64	86	84	109	86
118	01:58:00	118	65	76	62	79	71
123	02:03:00	123	80	80	76	104	85
128	02:08:00	128	93	80	103	94	92
133	02:13:00	133	101	80	152	100	108
138	02:18:00	138	66	76	106	147	99
143	02:23:00	143	67	72	66	131	84
148	02:28:00	148	75	121	86	63	86
153	02:33:00	153	93	144	67	65	92
158	02:38:00	158	71	138	68	85	90
163	02:43:00	163	68	107	80	67	80
168	02:48:00	168	72	110	87	72	85
173	02:53:00	173	109	86	75	110	95
178	02:58:00	178	94	76	63	111	86
183	03:03:00	183	105	85	75	80	86
188	03:08:00	188	90	74	83	68	79
193	03:13:00	193	78	95	88	71	83
198	03:18:00	198	69	111	72	128	95
203	03:23:00	203	75	95	76	133	95
208	03:28:00	208	66	84	96	81	82

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
213	03:33:00	213	75	85	71	69	75
218	03:38:00	218	77	80	64	59	70
223	03:43:00	223	73	89	73	74	77
228	03:48:00	228	81	81	64	92	80
233	03:53:00	233	85	92	87	121	96
238	03:58:00	238	80	112	120	131	111
243	04:03:00	243	84	105	138	103	108
248	04:08:00	248	82	88	151	61	96
253	04:13:00	253	99	83	120	72	94
258	04:18:00	258	96	88	77	134	99
263	04:23:00	263	58	96	52	136	85
268	04:28:00	268	51	119	93	113	94
273	04:33:00	273	57	133	78	121	97
278	04:38:00	278	74	136	79	61	88
283	04:43:00	283	87	97	79	82	85
288	04:48:00	288	76	102	54	71	76
293	04:53:00	293	112	86	104	61	91
298	04:58:00	298	93	106	74	65	87
303	05:03:00	303	69	118	70	56	78
308	05:08:00	308	77	89	63	55	71
313	05:13:00	313	108	81	90	89	92
318	05:18:00	318	119	82	132	129	116
323	05:23:00	323	82	83	110	142	104
328	05:28:00	328	66	100	73	140	95
333	05:33:00	333	62	101	60	86	77
338	05:38:00	338	64	104	71	88	82
343	05:43:00	343	66	82	70	132	87
348	05:48:00	348	77	80	74	130	90
353	05:53:00	353	87	99	163	76	106
358	05:58:00	358	92	133	129	103	114
363	06:03:00	363	93	126	131	118	117
368	06:08:00	368	140	114	108	68	108
373	06:13:00	373	74	121	98	102	99
378	06:18:00	378	82	109	69	121	95
383	06:23:00	383	99	87	66	140	98
388	06:28:00	388	81	84	66	134	91
393	06:33:00	393	100	83	90	98	93
398	06:38:00	398	139	101	118	63	105
403	06:43:00	403	100	104	87	79	92
408	06:48:00	408	64	108	81	66	80
413	06:53:00	413	72	86	66	79	76
418	06:58:00	418	102	104	90	70	92

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
: 423	07:03:00	423	105	103	92	104	100
: 428	07:08:00	428	82	115	67	72	84
: 433	07:13:00	433	65	129	78	59	83
: 438	07:18:00	438	62	105	65	78	78
: 443	07:23:00	443	69	88	74	64	74
: 448	07:28:00	448	98	107	63	71	85
: 453	07:33:00	453	148	83	65	67	91
: 458	07:38:00	458	89	82	71	76	79
: 463	07:43:00	463	67	78	62	82	72
: 468	07:48:00	468	88	80	69	66	76
: 473	07:53:00	473	126	86	74	72	89
: 478	07:58:00	478	92	79	73	97	86
: 483	08:03:00	483	111	75	68	82	84
: 488	08:08:00	488	97	86	79	83	86
: 493	08:13:00	493	92	90	87	133	101
: 498	08:18:00	498	112	91	74	88	91
: 503	08:23:00	503	99	76	71	67	79
: 508	08:28:00	508	109	76	73	81	85
: 513	08:33:00	513	150	77	78	63	92
: 518	08:38:00	518	121	91	128	65	101
: 523	08:43:00	523	75	95	66	74	77
: 528	08:48:00	528	64	93	73	107	84
: 533	08:53:00	533	63	82	74	108	81
: 538	08:58:00	538	58	80	93	71	75
: 543	09:03:00	543	61	76	104	68	77
: 548	09:08:00	548	83	85	98	65	83
: 553	09:13:00	553	97	76	98	64	84
: 558	09:18:00	558	95	98	66	69	82
: 563	09:23:00	563	94	94	90	86	91
: 568	09:28:00	568	57	90	71	69	71
: 573	09:33:00	573	65	78	68	64	69
: 578	09:38:00	578	67	75	65	59	67
: 583	09:43:00	583	70	87	67	89	78
: 588	09:48:00	588	68	114	107	140	107
: 593	09:53:00	593	100	110	101	120	108
: 598	09:58:00	598	122	89	80	67	89
: 603	10:03:00	603	128	104	72	59	91
: 608	10:08:00	608	101	76	69	129	94
: 613	10:13:00	613	81	79	69	135	91
: 618	10:18:00	618	62	81	73	161	94
: 623	10:23:00	623	62	113	96	87	89
: 628	10:28:00	628	63	119	72	56	77

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
633	10:33:00	633	61	105	130	116	103
638	10:38:00	638	63	108	141	149	116
643	10:43:00	643	74	101	109	118	100
648	10:48:00	648	119	115	93	87	103
653	10:53:00	653	84	104	65	159	103
658	10:58:00	658	87	112	66	161	107
663	11:03:00	663	123	82	62	62	82
668	11:08:00	668	75	76	170	64	96
673	11:13:00	673	68	79	144	138	102
678	11:18:00	678	65	96	153	167	120
683	11:23:00	683	101	72	126	160	115
688	11:28:00	688	127	72	168	71	110
693	11:33:00	693	64	84	141	64	88
698	11:38:00	698	64	80	113	118	94
703	11:43:00	703	64	73	72	152	90
708	11:48:00	708	79	69	58	131	84
713	11:53:00	713	116	81	66	66	82
718	11:58:00	718	89	90	70	63	76
723	12:03:00	723	60	90	81	67	75
728	12:08:00	728	67	89	63	63	70
733	12:13:00	733	87	109	81	66	86
738	12:18:00	738	117	91	74	60	85
743	12:23:00	743	110	82	63	64	80
748	12:28:00	748	60	85	86	77	77
753	12:33:00	753	57	80	62	66	66
758	12:38:00	758	63	79	64	61	67
763	12:43:00	763	120	80	63	66	82
768	12:48:00	768	94	102	60	58	78
773	12:53:00	773	81	108	65	75	82
778	12:58:00	778	103	114	55	70	86
783	13:03:00	783	87	109	103	65	91
788	13:08:00	788	87	103	96	71	89
793	13:13:00	793	102	77	72	61	78
798	13:18:00	798	87	74	64	138	91
803	13:23:00	803	54	103	61	60	69
808	13:28:00	808	60	101	74	67	76
813	13:33:00	813	67	81	72	82	75
818	13:38:00	818	69	80	69	69	72
823	13:43:00	823	70	99	67	74	77
828	13:48:00	828	77	88	73	60	74
833	13:53:00	833	68	109	83	74	83
838	13:58:00	838	74	104	76	145	100

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
: 843	14:03:00	843	114	112	66	160	113
: 848	14:08:00	848	156	106	74	67	101
: 853	14:13:00	853	173	102	74	58	102
: 858	14:18:00	858	161	71	55	60	86
: 863	14:23:00	863	111	72	86	70	85
: 868	14:28:00	868	91	86	68	60	76
: 873	14:33:00	873	86	76	58	142	91
: 878	14:38:00	878	65	93	53	147	89
: 883	14:43:00	883	66	83	66	135	87
: 888	14:48:00	888	63	73	76	80	73
: 893	14:53:00	893	67	78	116	58	80
: 898	14:58:00	898	78	81	132	67	90
: 903	15:03:00	903	70	137	114	62	96
: 908	15:08:00	908	64	168	77	63	93
: 913	15:13:00	913	67	150	66	128	103
: 918	15:18:00	918	78	133	64	187	116
: 923	15:23:00	923	75	152	55	165	112
: 928	15:28:00	928	84	123	83	112	101
: 933	15:33:00	933	156	123	111	95	121
: 938	15:38:00	938	104	127	90	58	95
: 943	15:43:00	943	80	128	68	62	85
: 948	15:48:00	948	64	122	120	78	96
: 953	15:53:00	953	93	130	115	57	99
: 958	15:58:00	958	64	144	64	69	85
: 963	16:03:00	963	70	122	58	186	109
: 968	16:08:00	968	81	122	60	159	105
: 973	16:13:00	973	107	96	75	134	103
: 978	16:18:00	978	201	74	67	161	126
: 983	16:23:00	983	147	82	87	153	117
: 988	16:28:00	988	65	87	126	171	112
: 993	16:33:00	993	87	76	75	142	95
: 998	16:38:00	998	80	73	76	93	81
:1003	16:43:00	1003	60	79	161	54	89
:1008	16:48:00	1008	73	109	125	59	92
:1013	16:53:00	1013	143	122	76	52	98
:1018	16:58:00	1018	185	134	75	87	120
:1023	17:03:00	1023	147	127	66	147	122
:1028	17:08:00	1028	66	121	69	175	108
:1033	17:13:00	1033	62	124	67	199	113
:1038	17:18:00	1038	93	91	69	173	107
:1043	17:23:00	1043	135	72	71	131	102
:1048	17:28:00	1048	80	73	69	132	88

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2a

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
:1053	17:33:00	1053	66	69	81	65	70
:1058	17:38:00	1058	66	72	161	60	90
:1063	17:43:00	1063	65	128	140	69	100
:1068	17:48:00	1068	57	152	135	66	103
:1073	17:53:00	1073	58	141	131	58	97
:1078	17:58:00	1078	66	130	132	63	98
:1083	18:03:00	1083	63	119	86	66	83
:1088	18:08:00	1088	93	68	69	64	74
:1093	18:13:00	1093	62	75	62	73	68
:1098	18:18:00	1098	62	73	58	182	94
:1103	18:23:00	1103	156	75	64	96	98
:1108	18:28:00	1108	133	80	63	59	84
:1113	18:33:00	1113	156	77	64	59	89
:1118	18:38:00	1118	175	122	71	81	112
:1123	18:43:00	1123	93	146	66	191	124
:1128	18:48:00	1128	53	129	109	180	118
:1133	18:53:00	1133	58	110	124	95	97
:1138	18:58:00	1138	97	126	101	58	96
:1143	19:03:00	1143	116	134	91	53	99
:1148	19:08:00	1148	94	150	64	60	92
:1153	19:13:00	1153	37	81	68	67	63
:1158	19:18:00	1158	64	83	75	68	72
:1163	19:23:00	1163	59	110	73	99	85
:1168	19:28:00	1168	63	87	71	195	104
:1173	19:33:00	1173	66	82	68	183	100
:1178	19:38:00	1178	72	82	72	143	92
:1183	19:43:00	1183	69	72	77	61	70
:1188	19:48:00	1188	57	71	89	120	84
:1193	19:53:00	1193	54	80	72	65	68
:1198	19:58:00	1198	67	95	74	120	89

BAYER AG

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3	RR-4	RR-MEAN
				b/min.			
3	00:03:00	3	78	138	88	125	107
8	00:08:00	8	82	130	92	152	114
13	00:13:00	13	84	116	110	87	99
18	00:18:00	18	116	124	101	129	117
23	00:23:00	23	118	126	109	139	123
28	00:28:00	28	108	85	94	105	98
33	00:33:00	33	108	93	88	78	92
38	00:38:00	38	64	134	88	77	91
43	00:43:00	43	66	132	84	79	90
48	00:48:00	48	69	108	86	77	85
53	00:53:00	53	65	124	85	114	97
58	00:58:00	58	80	83	85	128	94
63	01:03:00	63	66	101	82	72	80
68	01:08:00	68	67	94	85	72	80
73	01:13:00	73	72	66	90	71	75
78	01:18:00	78	65	74	45	69	63
83	01:23:00	83	79	81	73	72	76
88	01:28:00	88	84	80	79	80	83
93	01:33:00	93	73	87	83	83	81
98	01:38:00	98	75	93	85	85	84
103	01:43:00	103	91	67	75	75	77
108	01:48:00	108	94	68	68	75	76
113	01:53:00	113	62	74	68	76	70
118	01:58:00	118	86	106	80	79	88
123	02:03:00	123	72	104	82	81	85
128	02:08:00	128	74	113	84	113	96
133	02:13:00	133	93	82	86	141	100
138	02:18:00	138	65	81	88	111	86
143	02:23:00	143	72	78	80	70	75
148	02:28:00	148	100	64	88	71	81
153	02:33:00	153	71	67	89	81	77
158	02:38:00	158	69	95	92	81	84
163	02:43:00	163	70	66	76	69	70
168	02:48:00	168	58	60	84	67	67
173	02:53:00	173	75	97	94	94	90
178	02:58:00	178	68	117	104	137	106
183	03:03:00	183	88	67	87	88	83
188	03:08:00	188	86	65	81	81	79
193	03:13:00	193	92	71	77	102	85
198	03:18:00	198	71	71	83	123	87
203	03:23:00	203	84	80	87	70	80
208	03:28:00	208	82	102	84	71	85

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
213	03:33:00	213	71	116	87	67	85
218	03:38:00	218	74	133	65	67	85
223	03:43:00	223	68	134	76	74	88
228	03:48:00	228	74	117	77	63	83
233	03:53:00	233	63	62	73	64	66
238	03:58:00	238	66	47	81	85	70
243	04:03:00	243	77	65	85	72	75
248	04:08:00	248	99	73	71	68	78
253	04:13:00	253	67	104	72	103	87
258	04:18:00	258	72	65	84	77	75
263	04:23:00	263	110	61	80	99	87
268	04:28:00	268	96	70	72	93	83
273	04:33:00	273	71	68	68	73	70
278	04:38:00	278	80	92	71	115	90
283	04:43:00	283	111	95	85	73	91
288	04:48:00	288	122	76	71	87	89
293	04:53:00	293	93	110	81	69	88
298	04:58:00	298	75	74	77	82	77
303	05:03:00	303	86	65	85	130	91
308	05:08:00	308	118	70	73	128	97
313	05:13:00	313	117	102	97	70	97
318	05:18:00	318	98	110	70	107	96
323	05:23:00	323	67	138	74	72	88
328	05:28:00	328	68	111	89	67	84
333	05:33:00	333	95	127	94	77	98
338	05:38:00	338	134	91	84	89	99
343	05:43:00	343	68	59	92	129	87
348	05:48:00	348	105	110	105	78	100
353	05:53:00	353	140	107	85	100	108
358	05:58:00	358	115	95	87	80	94
363	06:03:00	363	136	128	82	83	107
368	06:08:00	368	134	114	94	106	112
373	06:13:00	373	107	100	97	118	105
378	06:18:00	378	101	74	71	147	98
383	06:23:00	383	77	78	110	134	100
388	06:28:00	388	57	68	101	67	73
393	06:33:00	393	70	99	72	69	77
398	06:38:00	398	91	71	75	64	75
403	06:43:00	403	95	58	76	113	85
408	06:48:00	408	73	66	71	129	85
413	06:53:00	413	79	63	88	106	84
418	06:58:00	418	70	65	78	74	72

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
: 423	07:03:00	423	110	64	78	73	81
: 428	07:08:00	428	111	72	93	68	86
: 433	07:13:00	433	102	28	99	73	91
: 438	07:18:00	438	79	111	70	79	85
: 443	07:23:00	443	127	112	66	99	101
: 448	07:28:00	448	104	104	79	68	89
: 453	07:33:00	453	103	89	69	63	81
: 458	07:38:00	458	55	52	83	67	64
: 463	07:43:00	463	75	58	97	80	78
: 468	07:48:00	468	64	58	70	66	65
: 473	07:53:00	473	58	83	71	70	71
: 478	07:58:00	478	73	100	73	72	80
: 483	08:03:00	483	63	61	76	75	69
: 488	08:08:00	488	68	65	96	85	79
: 493	08:13:00	493	68	76	111	76	83
: 498	08:18:00	498	79	66	100	67	78
: 503	08:23:00	503	91	62	80	64	74
: 508	08:28:00	508	74	82	114	105	94
: 513	08:33:00	513	118	74	71	84	87
: 518	08:38:00	518	80	66	78	92	79
: 523	08:43:00	523	77	60	97	68	75
: 528	08:48:00	528	65	58	77	66	66
: 533	08:53:00	533	84	57	95	110	86
: 538	08:58:00	538	68	110	70	103	88
: 543	09:03:00	543	72	79	85	124	90
: 548	09:08:00	548	66	103	67	74	77
: 553	09:13:00	553	63	150	79	68	90
: 558	09:18:00	558	57	80	78	71	71
: 563	09:23:00	563	68	122	102	95	97
: 568	09:28:00	568	81	98	69	75	81
: 573	09:33:00	573	65	57	108	75	77
: 578	09:38:00	578	64	57	97	79	74
: 583	09:43:00	583	58	60	107	66	73
: 588	09:48:00	588	70	55	83	72	70
: 593	09:53:00	593	64	91	74	114	86
: 598	09:58:00	598	68	138	74	82	90
: 603	10:03:00	603	74	55	83	65	69
: 608	10:08:00	608	115	54	87	70	82
: 613	10:13:00	613	84	59	106	61	78
: 618	10:18:00	618	67	59	88	67	70
: 623	10:23:00	623	89	76	73	87	81
: 628	10:28:00	628	70	59	73	72	68

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
633	10:33:00	633	59	77	85	95	79
638	10:38:00	638	62	109	107	92	93
643	10:43:00	643	60	124	73	60	79
648	10:48:00	648	60	63	74	62	65
653	10:53:00	653	62	70	114	91	84
658	10:58:00	658	63	61	79	153	89
663	11:03:00	663	68	71	66	109	76
668	11:08:00	668	86	79	70	67	75
673	11:13:00	673	85	56	69	71	71
678	11:18:00	678	90	63	100	128	95
683	11:23:00	683	60	61	83	106	78
688	11:28:00	688	66	71	79	93	77
693	11:33:00	693	61	58	75	63	64
698	11:38:00	698	58	83	97	68	77
703	11:43:00	703	50	125	78	80	85
708	11:48:00	708	76	121	71	63	82
713	11:53:00	713	96	79	75	60	77
718	11:58:00	718	103	61	81	77	78
723	12:03:00	723	98	56	81	91	82
728	12:08:00	728	86	123	93	112	103
733	12:13:00	733	55	113	116	122	102
738	12:18:00	738	64	133	78	131	102
743	12:23:00	743	75	104	101	75	89
748	12:28:00	748	69	58	80	63	67
753	12:33:00	753	59	59	104	66	72
758	12:38:00	758	64	62	72	87	71
763	12:43:00	763	85	60	87	114	86
768	12:48:00	768	67	58	87	121	83
773	12:53:00	773	52	63	73	95	71
778	12:58:00	778	73	62	85	65	71
783	13:03:00	783	67	64	76	68	69
788	13:08:00	788	61	63	89	94	77
793	13:13:00	793	71	67	69	95	75
798	13:18:00	798	60	69	72	89	73
803	13:23:00	803	90	113	112	66	95
808	13:28:00	808	97	84	75	67	81
813	13:33:00	813	60	59	68	74	66
818	13:38:00	818	59	61	73	90	71
823	13:43:00	823	67	58	94	138	89
828	13:48:00	828	84	98	72	123	94
833	13:53:00	833	99	117	108	116	110
838	13:58:00	838	59	67	88	62	69

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2	RR-3 b/min.	RR-4	RR-MEAN
: 843	14:03:00	843	63	62	70	63	65
: 848	14:08:00	848	83	68	73	70	74
: 853	14:13:00	853	95	112	67	79	88
: 858	14:18:00	858	63	59	106	64	73
: 863	14:23:00	863	65	56	134	155	103
: 868	14:28:00	863	58	63	147	146	103
: 873	14:33:00	873	68	57	136	104	91
: 878	14:38:00	878	69	59	148	73	87
: 883	14:43:00	883	78	60	80	66	71
: 888	14:48:00	888	62	60	77	63	66
: 893	14:53:00	893	66	59	89	57	68
: 898	14:58:00	898	71	42	73	67	63
: 903	15:03:00	903	53	111	78	76	79
: 908	15:08:00	908	52	129	68	110	90
: 913	15:13:00	913	57	67	73	62	65
: 918	15:18:00	918	76	91	70	66	76
: 923	15:23:00	923	113	54	69	58	73
: 928	15:28:00	928	117	56	83	124	95
: 933	15:33:00	933	101	78	82	127	97
: 938	15:38:00	938	53	59	134	151	99
: 943	15:43:00	943	72	57	102	150	95
: 948	15:48:00	948	63	114	88	92	89
: 953	15:53:00	953	57	101	73	93	81
: 958	15:58:00	958	62	109	74	71	79
: 963	16:03:00	963	59	135	73	65	83
: 968	16:08:00	968	48	162	74	76	90
: 973	16:13:00	973	58	131	92	58	85
: 978	16:18:00	978	71	138	97	56	91
: 983	16:23:00	983	135	127	150	65	119
: 988	16:28:00	988	141	71	148	114	118
: 993	16:33:00	993	124	51	131	156	116
: 998	16:38:00	998	115	60	156	139	117
:1003	16:43:00	1003	82	57	152	62	88
:1008	16:48:00	1008	116	54	87	65	80
:1013	16:53:00	1013	45	60	104	55	66
:1018	16:58:00	1018	94	64	107	59	81
:1023	17:03:00	1023	83	53	62	73	68
:1028	17:08:00	1028	46	56	95	118	79
:1033	17:13:00	1033	57	86	77	121	85
:1038	17:18:00	1038	54	135	69	106	91
:1043	17:23:00	1043	51	137	65	127	95
:1048	17:28:00	1048	96	54	70	149	92

LUNG SENSITIZATION-DELAYED

Study-no.: T6039897

Substance: Desmodur VPPU 1806

Group: 2b

No.	Time hh:mm:ss	Time min.	RR-1	RR-2 b/min.	RR-3	RR-4	RR-MEAN
:1053	17:33:00	1053	127	51	73	154	101
:1058	17:38:00	1058	73	79	93	69	79
:1063	17:43:00	1063	64	97	68	53	70
:1068	17:48:00	1068	66	85	81	69	75
:1073	17:53:00	1073	58	101	68	79	77
:1078	17:58:00	1078	57	63	77	65	66
:1083	18:03:00	1083	54	55	73	61	61
:1088	18:08:00	1088	65	54	156	61	84
:1093	18:13:00	1093	70	64	113	59	77
:1098	18:18:00	1098	78	57	71	67	68
:1103	18:23:00	1103	98	54	71	64	72
:1108	18:28:00	1108	130	90	76	63	90
:1113	18:33:00	1113	64	106	124	64	89
:1118	18:38:00	1118	52	101	89	62	76
:1123	18:43:00	1123	59	110	65	65	75
:1128	18:48:00	1128	60	61	65	75	65
:1133	18:53:00	1133	64	58	149	166	109
:1138	18:58:00	1138	100	86	82	155	106
:1143	19:03:00	1143	117	113	65	68	91
:1148	19:08:00	1148	85	81	43	54	66
:1153	19:13:00	1153	68	58	47	62	59
:1158	19:18:00	1158	125	58	73	68	81
:1163	19:23:00	1163	100	55	72	73	75
:1168	19:28:00	1168	58	55	76	86	69
:1173	19:33:00	1173	54	83	74	72	71
:1178	19:38:00	1178	55	78	65	69	67
:1183	19:43:00	1183	54	61	75	65	64
:1188	19:48:00	1188	59	57	67	66	62
:1193	19:53:00	1193	55	77	65	67	66
:1198	19:58:00	1198	71	161	78	68	94
:1203	20:03:00	1203	69	159	89	100	104
:1208	20:08:00	1208	68	152	92	67	95
:1213	20:13:00	1213	59	140	67	59	81

BAYER

Sektionsbefunde

- Einzelbefunde / Meerschweinchen ?

Konz. mg/m ³	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet nach	Befunde
0	1		25d	Lunge: gallertartige Herde
	2		25d	Lunge: gallertartige Herde
	3		25d	Lunge: gallertartige, rote Herde
	4		25d	ohne Befund
	5		25d	Lunge: Hepatisation
	6		25d	Lunge: gallertartige Herde
	7		25d	ohne Befund
	8		25d	Lunge: gallertartige Herde
MDI- Indukt.	9		25d	Trachea: seröse Flüssigkeit Lunge: Lunge gebläht und rötlich verfärbt
	10		25d	Lunge: gebläht, gallertartig
	11		25d	Lunge: gallertartige Herde
	12		25d	Lunge: geblähte Herde
	13		25d	Lunge: geblähte, rötliche Herde
	14		25d	Lunge: Hepatisation
	15		25d	Lunge: geblähte, gallertartige Herde
	16		25d	Lunge: gebläht, gallertartige Herde

BAYER AG

BAYER

Institut für Toxikologie
BAYER AG - Werk Elberfeld
Fr. - Ebert - Str. 217

5600 Wuppertal-Elberfeld

19.12.91

Desmodur VP PU 1806
Lungensensibilisierungsstudie an Meerschweinchen
Studien-Nr. T 6039897 (3552)

Pathologie-Bericht

1. Material und Methode

Die Tiere wurden im Fachbereich Toxikologie der BAYER AG
seziert und makroskopisch befundet. Die Makrobefunde wurden
von den Sektionsprotokollen übernommen und fließen in diesen
Bericht ein.

Zur histopathologischen Untersuchung wurde in Formol
fixiertes Gewebe von 16 Desmodur VP PU 1806- bzw. Vehikel-
substanz-induzierten weiblichen Meerschweinchen des Stammes
Bor: DHPW eingesandt. Die Tiere wurden nach einem Desmodur
VP PU 1806-Aerosolchallenge und begleitenden physiologischen
Untersuchungen auf 'sofort- und verzögert auftretende Reak-
tionen' in Diethylethernarkose getötet.

Die Tiere waren folgenden Gruppen zugeordnet:

Gruppe	Tier-Nr.*	Geschlecht	Induktion	Überlebenszeit
1.	001001 - 001008	weiblich	Kontrolle	25 Tag
2.	002009 - 002016	weiblich	Desmodur VP PU 1806	25 Tag

* Tier-Nr.-Bezeichnung für die statistische Auswertung der Pathologiebefunde.

Mit der Herstellung der histologischen Schnitte war die Firma Experimental Pathology Services (U.K) Ltd., Hereford/England, beauftragt.

Das zu untersuchende Gewebe wurde zunächst gewässert, nach dem Zuschneiden in "Paramat-Wachs" eingebettet und anschließend wurden durchschnittlich 5 µm dünne Schnitte pro Organ bzw. Gewebe (Minimum 4 µm, Maximum 7 µm) hergestellt. Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Haematoxylin und Eosin nach Lilli-Meyer.

Für die Diagnostik sendeten von folgenden Organen histologische Präparate zur Verfügung:

Trachea, Lunge.

2. Ergebnisse der makropathologischen Befundung

Bei einigen Kontrolltieren und allen Desmodur VP PU 1806-induzierten Meerschweinchen fanden sich folgende Befunde:

Lunge zum Teil gebläht und zum Teil mit roten oder gallertigen bzw. leberartigen Herden.

Histopathologisches Korrelat: Randblähung, Hyperämie, herdförmige Eosinophilie im Parenchym und/oder bronchiolo-alveoläre Proliferation.

Die statistische Auswertung dieser histopathologischen Korrelate ergab keine Signifikanz.

3. Ergebnisse der histopathologischen Befundung

Trachea

Im Bereich des Epithels fand sich in unterschiedlicher Intensität sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Desmodur VP PU 1806-induzierten Tieren eosinophile Granulozyten.

Lunge

Neben einer geringen Hyperämie, den üblichen peribronchialen und perivaskulären Rundzellinfiltraten sowie bronchiolo-alveolären Proliferationen zeigte sich vor allem bei den Tieren mit Desmodur VP PU 1806-Induktion eine fokale Randblähung. Etwas vermehrt fand sich auch hier eine herdförmige Eosinophilie im Parenchym.

4. Zusammenfassung

Histopathologisch wird der Eindruck einer ausgeprägteren Eosinophilie (herdförmig eosinophile Granulozyten im Parenchym) bei den Desmodur VP PU 1806-induzierten Meerschweinchen gegenüber den Kontrollen vermittelt.

Die statistische Auswertung ergab allerdings keine signifikanten Werte.

Die Einzelbefunde sind in den Histologieprotokollen aufgeführt und die errechneten Inzidenzen in den beigefügten Reporten (P.L.A.C.E.S.-Programm von Apoloco) zusammengestellt.

Prof. Dr. med. U. Mohr 17.12.91

(Prof. Dr. med. U. Mohr)



MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER

Institut für Experimentelle Pathologie

Prof. Dr. med. U. Mohr
Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin

MHH Exp Pathologie Postfach 61 01 80 D-3000 Hannover 61

Institut für Toxikologie
BAYER AG - Werk Elberfeld
Fr. - Ebert - Str. 217

5600 Wuppertal-Elberfeld

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Mein Zeichen

Durchwahl-Nr
(05 11) 532-

Hannover

5120

4520

21.12.91

BAYER AG

Erklärung

Desmodur VP PU 1806

Studien-Nr. T 6039897 (3552)

Lungensensibilisierungsstudie an Meerschweinchen

BAYER AG

Die zusammenfassenden Berichtstabellen wurden mit der notwendigen
Sorgfalt zusammengestellt und mit den Einzeltierdaten verglichen.

M.B. Ketkar
Dr. M.B. Ketkar
Beauftragter für die
Qualitätssicherung

BAYER AG

Petra Schneiderheinze
Petra Schneiderheinze

Dienstgebäude

Telefon (05 11) 532-1

Kontoverbindungen

Konstanty-Gutschow-Str. 8
Hannover-Kleefeld

Telex 922044
9220*

Konto-Nr. 370371

Stadtparkasse Hannover (BLZ 250 501 80)

Konto-Nr. 260331-303 Postscheckamt Hannover (BLZ 250 100 30)

Bei Antwort bitte mein Zeichen angeben

150

Declaration by Quality Assurance Unit

Study-No.: T 6039897 (3552)

Test Article: Desmodur VP PU 1806

Title of final report:

Desmodur VP PU 1806
Studien-Nr. T 6039897 (3552)
Lungensensibilisierungsstudie an Meerschweinchen
Histopathologische Untersuchung

This report describes the methods and procedures used in the histopathological evaluation and the documented results accurately reflect the raw data of the study.

Hannover, 21.12.1991

M. B. Ketkar
Dr. M. B. Ketkar
Quality Assurance Officer

Declaration by Quality Assurance Unit

Study-No.: T 6039897 (3552)

Test Article: Desmodur VP PU 1806

Title of final report:

Desmodur VP PU 1806

Studien-Nr. T 6039897 (3552)

Lungensensibilisierungsstudie an Meerschweinchen

Histopathologische Untersuchung

The conduct of this study has been subjected to one inspection and the findings reported to the pathologist. The date of this inspection is given below.

Date of Q.A. Inspection: 10.05.91

Hannover, 21.12.1991

M B. Ketkar
Dr. M. B. Ketkar
Quality Assurance Officer

QUALITY ASSURANCE UNIT

RCC, Registration and Consulting Company AG, 4452 Itingen Switzerland

S T A T E M E N T

The facilities of Experimental Pathology Services (UK) Limited and the procedures used by them were periodically inspected in accordance with the RCC - Quality Assurance Unit Standard Operating Procedures and the findings were reported to their Management.

Date of last inspection : Jan. 17. 1991
Date of last report to the Management of EPS UK : Jan. 17. 1991

RCC, Quality Assurance Manager:

K. Schneider

.....
Date :

K. Schneider
Jan. 18. 1991

Studien-Name: MOHR 62
PLACES-Eingabe: Hill
- Datum 02.05.91
- Inzidenz-Report: 07.05.91
- Korrektur: 18.12.91
Substanz: Desmodur VP PU 1806
Studien-Nr.: T 6039897 (3552)
Tierart: Weibliche Meerschweinchen Bor: DHPW
Behandlung: Aerosolinhalation zur Lungensensibilisierung
Gruppen: 2 (Kontrolle und 1 Behandlungsgruppe à 8 Tiere)
Anzahl der Tiere: 16

Report-Titel

INCIDENCE REPORT

Desmodur VP PU 1806
Study No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

Gruppe	Tier-Nr.*	Geschlecht	Induktion
1.	001001 - 001008	weiblich	Kontrolle
2.	002009 - 002016	weiblich	Desmodur VP PU 1806

* Tier-Nr.-Bezeichnung für die statistische Auswertung der Pathologiebefunde.

Organe

Trachea
Lunge

Färbungen:

HE Alle Präparate

Reporte - P.D.A.C.E.S.-Programm

1. Studiendaten
2. Tissue check sheet
3. Statistics of histopathological findings
- Incidence of lesions (numeric)
4. Histopathological findings
- Incidence of lesions (animal nos)
5. Individual animal report
- Macroscopic and microscopic findings.

Alle Ausdrucke mit Datum und Seitenzahl

2-fach (1 Original + 1 Kopie).

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Statistics of histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (NUMERIC)												
		0	Des.	IVP	PU									
			1806											
TRACHEA:		(8)	(8)											
Eosinophilia														
slight		3	2											
moderate		4	4											
severe		1	2											
Multifocal round-cell infiltration														
slight		1	0											

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically
Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence: * P<0.05, ** P<0.01
T 6039897 (3552) (study in progress)

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Statistics of histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (NUMERIC)																		
		0	Des.	IVP	PU															
			1806																	
LUNGS:		(8)	(8)																	
Hyperaemia																				
slight		3	6																	
moderate		0	1																	
Peribronchial round-cell infiltration																				
slight		3	8																	
Perivascular round-cell infiltration																				
slight		5	6																	
Eosinophilia																				
slight		5	2																	
moderate		0	3																	
severe		2																		
Thickening of the septa		0	2																	
Marginal emphysema		4	8																	

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically
Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence: * P<0.05, ** P<0.01
T 6039897 (3552) (study in progress)

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Statistics of histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (NUMERIC)												
		0	Des.											
			1VP PU 11806											
LUNGS:		(8)	(8)											
Bronchiolar/alveolar proliferation		8	8											
Foreign-body granuloma		0	4											
Foreign body giant cell(s)		0	1											

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence: * P<0.05, ** P<0.01
T 6039897 (3552) (study in progress)

BAYER AG

BAYER AG

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)																		
		0	Des.																	
			VP PU 1806																	
TRACHEA:		(8)	(8)																	
Eosinophilia																				
slight		1001004	10020101																	
		1001007	10020141																	
		1001008																		
		13/	12/																	
		8	8																	
moderate		1001002	10020091																	
		1001003	10020111																	
		1001005	10020121																	
		1001006	10020151																	
		14/	14/																	
		8	8																	
severe		1001001	10020131																	
			10020161																	
		11/	12/																	
		8	8																	
Multifocal round-cell infiltration																				
slight		1001007																		

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified

Figures in the format XX/YY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.

T 6039897 (3552) (study in progress)

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)													
		0	Des.												
			IVP PU												
			1806												
TRACHEA:		(8)	(8)												
Multifocal round-cell infiltration		11/	10/												
		8	8												

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified

Figures in the format XX/YYY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.

T 6039897 (3552) (study in progress)

BAYER AG

BAYER AG

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)																		
		0	Des.	IVP	PU	1806														
LUNGS:		(8)	(8)																	
Hyperaemia																				
slight				1001003	1002009															
				1001007	1002010															
				1001008	1002012															
					1002013															
					1002014															
					1002015															
		13/	16/																	
		8	8																	
moderate					1002011															
		10/	11/																	
		8	8																	
Peribronchial round-cell infiltration																				
slight				1001001	1002009															
				1001002	1002010															
				1001003	1002011															
				1001004	1002012															

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified

Figures in the format XX/YYY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.

T 6039897 (3552) (study in progress)

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)																		
		0	Des.																	
			1VP PU 1806																	
LUNGS:		(8)	(8)																	
Peribronchial round-cell infiltration																				
slight		1001005	1002013																	
		1001006	1002014																	
		1001007	1002015																	
		1001008	1002016																	
		18/	18/																	
		8	8																	
Perivascular round-cell infiltration																				
slight		1001003	1002010																	
		1001004	1002012																	
		1001006	1002013																	
		1001007	1002014																	
		1001008	1002015																	
			1002016																	
		15/	16/																	
		8	8																	

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified

Figures in the format XX/YYY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.

T 6039897 (3552) (study in progress)

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

		FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)									
LESIONS	TREATMENT	0	Des.								
			1VP PU 11806								
LUNGS:		(8)	(8)								
Eosinophilia											
slight		100100210020121									
		100100310020161									
		10010041									
		10010061									
		10010071									
		15/ 8	12/ 8								
Parenchymal eosinophilia											
moderate		10020101									
		10020111									
		10020131									
		10/ 8	13/ 8								
severe		100100110020091									
		100100510020141									
		12/ 8	12/ 8								

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically
 The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified
 Figures in the format XX/YY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.
 T 6039897 (3552) (study in progress)

BAYER

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

LESIONS	TREATMENT	FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)																		
		0	Des.																	
			IVP PU 1806																	
LUNGS:		(8)	(8)																	
Thickening of the septa			10020121 10020151																	
		10/ 8	12/ 8																	
Marginal emphysema			100100410020091 100100610020101 100100710020111 100100810020121 10020131 10020141 10020151 10020161																	
		14/ 8	18/ 8																	
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation			100100110020091 100100210020101 100100310020111 100100410020121 100100510020131																	

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified

Figures in the format XX/YYY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.

T 6039897 (3552) (study in progress)

INCIDENCE REPORT
Desmodur VP PU 1806
Study-No. T 6039897 (3552)
Histopathological findings

		FEMALES : INCIDENCE OF LESIONS (ANIML NOS)									
LESIONS	TREATMENT	0	Des.								
			VP PU								
			1806								
LUNGS:		(8)	(8)								
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation		1001006	1002014								
		1001007	1002015								
		1001008	1002016								
		18/	18/								
		8	8								
Focal foreign-body granuloma			1002009								
			1002013								
			1002014								
		10/	13/								
		8	8								
Multifocal foreign-body granuloma			1002010								
		10/	11/								
		8	8								
Foreign body giant cell(s)			1002009								
		10/	11/								
		8	8								

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically

The absence of a numeral indicates that the lesion specified was not identified

Figures in the format XX/YYY (on two lines) are the number of animals listed/number of animals examined.

T 6039897 (3552) (study in progress)

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO.	MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS
001001	Killed Necropsied on Day: 25 Days NECROPSY FINDINGS
LUNGS :	Gelatinous foci MICROSCOPIC FINDINGS
TRACHEA :	Severe eosinophilia
LUNGS :	Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation Slight peribronchial round-cell infiltration Severe focal parenchymal eosinophilia
ALL ORGANS :	Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :	PROF. DR. MOHR Data input: HILL

BAYER AG

BAYER AG

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

001002 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :

Gelatinous foci

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Moderate eosinophilia

LUNGS :

Slight peribronchial round-cell infiltration
Slight eosinophilia
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation

ALL ORGANS :

Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) : PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO.	MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS
001003	Killed Necropsied on Day: 25 Days NECROPSY FINDINGS
LUNGS :	Gelatinous foci Red foci MICROSCOPIC FINDINGS
TRACHEA :	Moderate eosinophilia
LUNGS :	Slight focal hyperaemia Slight peribronchial round-cell infiltration Slight eosinophilia Slight perivascular round-cell infiltration Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
ALL ORGANS :	Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :	PROF. DR. MOHR Data input: HILL

BAYER AG

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

001004 Killed
Necropsied on Day: 25 Days

GENERAL COMMENTS : No macroscopic abnormality detected

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Slight eosinophilia

LUNGS :

Slight peribronchial round-cell infiltration
Slight eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal marginal emphysema

ALL ORGANS :

Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) : PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO.	MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS
001005	Killed Necropsied on Day: 25 Days NECROPSY FINDINGS
LUNGS :	Partly hepatoid MICROSCOPIC FINDINGS
TRACHEA :	Moderate eosinophilia
LUNGS :	Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation Slight peribronchial ground-cell infiltration Severe focal parenchymal eosinophilia
ALL ORGANS :	Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :	PROF. DR. MOHR Data input: HILL

BAYER AG

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

001006 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :

Gelatinous foci

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Moderate eosinophilia

LUNGS :

Slight peribronchial round-cell infiltration
Slight eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal marginal emphysema

ALL ORGANS :

Stained H & E

PATHOLOGIST (HISTO-) :

PROF. DR. MOHR
Date input: HILL

BAYER AG

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO.	MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS
001007	Killed Necropsied on Day: 25 Days
GENERAL COMMENTS :	No macroscopic abnormality detected
	MICROSCOPIC FINDINGS
TRACHEA :	Slight multifocal round-cell infiltration Slight eosinophilia
LUNGS :	Slight focal hyperaemia Slight peribronchial round-cell infiltration Slight eosinophilia Slight perivascular round-cell infiltration Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation Slight focal marginal emphysema
ALL ORGANS :	Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :	PROF. DR. MOHR Date input: HILL

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 control 0 FEMALES

ANIMAL NO.	MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS
001008	bled Necropsied on Day: 25 Days NECROPSY FINDINGS
LUNGS :	Gelatinous foci MICROSCOPIC FINDINGS
TRACHEA :	Slight eosinophilia
LUNGS :	Slight focal hyperaemia Slight peribronchial round-cell infiltration Slight perivascular round-cell infiltration Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation Slight focal marginal emphysema
ALL ORGANS :	Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :	PROF. DR. MOHR Date input: HILL

BAYER A

BAYER A G

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1806 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002009 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

TRACHEA :

Serous fluid within trachea

LUNGS :

Distended
Partly reddish discoloured

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Moderate eosinophilia
No microscopic evidence of macroscopic finding

LUNGS :

Slight focal hyperaemia
Slight peribronchial round-cell infiltration
Severe focal parenchymal eosinophilia
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal foreign-body granuloma
Foreign body giant cell(s)
Focal marginal emphysema

ALL ORGANS :

Stained H & E

PATHOLOGIST (HISTO-) :

PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1806 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002010 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :

Distended
Gelatinous

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Slight eosinophilia

LUNGS :

Slight focal hyperaemia
Slight peribronchial round-cell infiltration
Moderate focal parenchymal eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Multifocal foreign-body granuloma
Focal marginal emphysema

ALL ORGANS :

Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :
PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

BAYER AG

BAYER

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1806 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002011 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :

Gelatinous foci

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Moderate eosinophilia

LUNGS :

Moderate focal hyperemia
Slight peribronchial ground-cell infiltration
Moderate focal parenchymal eosinophilia
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal marginal emphysema

ALL ORGANS :

Stained H & E

PATHOLOGIST (HISTO-) :

PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1805 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002012 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :
Distended foci
MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :
Moderate eosinophilia

LUNGS :
Focal thickening of the septa
Slight focal hyperaemia
Slight peribronchial round-cell infiltration
Slight eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Slight focal marginal emphysema

ALL ORGANS :
Stained H & E
PATHOLOGIST (HISTO-) :
PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

BAYER A

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1806 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002013 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :
Distended and reddish foci
MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :
Severe eosinophilia

LUNGS :
Slight focal hyperaemia
Slight peribronchial round-cell infiltration
Moderate focal parenchymal eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal marginal emphysema
Foreign-body granuloma

ALL ORGANS :
Stained H & E

PATHOLOGIST (HISTO-) :
PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

BAYER AG

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1806 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002014 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :

Hepatoid foci

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Slight eosinophilia

LUNGS :

Slight focal hyperaemia
Slight peribronchial round-cell infiltration
Severe focal parenchymal eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal marginal emphysema
Foreign-body granuloma

ALL ORGANS :

Stained H & E

PATHOLOGIST (HISTO-) :

PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

BAYER AG

BAYER

FRAUNHOFER INSTITUT
FUER
TOXIKOLOGIE UND AEROSOLFORSCHUNG (ITA)

Individual Animal Report
ATTACHMENT - INDIVIDUAL ANIMAL DATA (CONTINUED)

STUDY NUMBER: T 6039897 (3552) (study in progress)
DOSE GROUP: T 6039897 Desmodur VP PU 1806 Des. VP PU 1806 FEMALES

ANIMAL NO. - MACROSCOPIC & MICROSCOPIC FINDINGS

002016 Killed
Necropsied on Day: 25 Days
NECROPSY FINDINGS

LUNGS :

Gelatinous foci
Partly distended

MICROSCOPIC FINDINGS

TRACHEA :

Severe eosinophilia

LUNGS :

Slight peribronchial round-cell infiltration
Slight eosinophilia
Slight perivascular round-cell infiltration
Multifocal bronchiolar/alveolar proliferation
Focal marginal emphysema

ALL ORGANS :

Stained H & E

PATHOLOGIST (HISTO-) :

PROF. DR. MOHR
Data input: HILL

*** LISTING COMPLETE ***

ALTROMIN STANDARD-DIÄTEN
TOTAL-PATHOGEN-FREI-TPF*

3020 

Maintenance Diet Guinea Pigs

Substanzstoffe*	Butterstoffe*	Aminosäuren*	andere Acids*
Roheprotein	Crude protein	18,0	
Rohefett	Crude fat	14,5	
Rohefaser	Crude fiber	8,5	
Asche	Ash	17,0	
Wasser	Moisture	42,7	
N-freie Extraktstoffe Nitrogen-free extract			
Umsetzbare Energie ²⁾	Metabolizable Energy ²⁾		
KJ/d/kg	KJ/d/kg	2.450,0	
MJ/kg	MJ/kg	10,2	
Mineralstoffe*	Minerals*		
Calcium	Calcium	0,9	
Phosphor	Phosphorus	0,7	
Magnesium	Magnesium	0,2	
Natrium	Sodium	0,2	
Kalium	Potassium	1,5	
		Spurenelemente**	Trace elements**
		Mangan/Manganese	10,0
		Eisen/Iron	10,0
		Kupfer/Copper	10,0
		Zink/Zinc	50,0
		Jod/Iodine	0,4
		Fluor/Fluorine	10,0

Vitamine***	Vitamins***	Standard Diet	Standard Diet for Titled
Vitamin A	Vitamin A	15.000,0 IU	25.000,0 IU
Vitamin B ₁	Vitamin B ₁	600,0 IU	1.000,0 IU
Vitamin B ₂	Vitamin B ₂	75,0 mg	125,0 mg
Vitamin B ₃	Vitamin B ₃	5,0 mg	5,0 mg
Vitamin B ₄	Vitamin B ₄	10,0 mg	30,0 mg
Vitamin B ₅	Vitamin B ₅	12,0 mg	20,0 mg
Vitamin B ₆	Vitamin B ₆	9,0 mg	15,0 mg
Vitamin B ₁₂	Vitamin B ₁₂	28,0 mg	40,0 mg
Nicotinsäure	Nicotinic acid	36,0 mg	60,0 mg
Pantothensäure	Pantothenic acid	21,0 mg	35,0 mg
Folsäure	Folic acid	2,0 mg	5,0 mg
Biotin	Biotin	60,0 mg	1,0 mg
Cholin	Choline	600,0 mg	1.000,0 mg
Vitamin C	Vitamin C	1.036,0 mg	1.060,0 mg

* 1 in der Diät (Mittelwert) / average 1 content in the diet
 ** mg in 1 kg Diät (Mittelwert) / average mg content in 1 kg diet
 *** Zusatz in 1 kg Diät / additive in 1 kg diet
 1) I.G. Empfehlung / I.C. recommended
 2) berechnet / calculated

ALTROMIN Standard-Diäten garantieren größte Sicherheit bei Versuchen
 ALTROMIN Standard Diets warrant experimental safety

ALTROMIN STANDARD-DIÄTEN
TOTAL-PATHOGEN-FREI-TPF*

3020 

Haltungsdiet Meerschweinchen

Langjährige Erfahrung empfiehlt ALTROMIN 3020
 Haltungsdiet für Meerschweinchen als Allround
 ohne Einschränkung für die Phase der Haltung
 ausgewachsener Tiere ab einem Lebensalter von
 zehn Wochen. Diese Haltungsdiet wird zur freien
 Aufnahme angeboten. Stetige Frischwasserversorgung
 ist zu sichern.
 In Plastiksäcke verschweißt, ist ALTROMIN 3020
 direkt zum Einschleusen in SPF Bereiche geeignet.
 Dafür ist lediglich eine Oberflächendestinktion
 des verschweißten Plastiksackes erforderlich (z.
 B. Tauchtauk).

ALTROMIN 3020 Guinea Pig Maintenance Diet is an
 established maintenance diet for animals of ten
 weeks and older. The diet should be offered ad
 libitum together with an ample supply of fresh
 water.
 Sealed in polyethylene lined sacks, ALTROMIN 3020
 can be passed directly into the SPF facility follow-
 ing surface disinfection.

Temperatur/room temperature 20 - 24° C¹⁾
 relative Luftfeuchtigkeit/relative humidity 50-60%
 Futteraufnahme g/Tag / Food absorption g/day
 Wachstum erwachs. Tiere
 growth phase adult
 Meerschweinchen/
 Guinea Pig. Bis 50 g ca. 60 g

ALTROMIN 3020 ist lieferbar
 ALTROMIN 3020 is available as

5,0 mm	Mehl/Powder	3021
15,0 mm	Preßlinge/Pellets	3022
	Preßlinge/Pellets	3025

ALTROMIN Standard-Diäten - das Produkt jahrelanger Erfahrung
 ALTROMIN Standard Diets - the result of long years' experience

Futterspezifikation
 Specification of Feed

BAYER AG
 FACHBEREICH TOXIKOLOGIE

DESMODUR VP PU 1806
 T6039897

Futterspezifikation
Specification of Feed

Impurity	Max. acceptable value	LUFA - Limit of detection	Altromin *
Aflatoxine B ₁ / B ₂	0,01	0,0025	rng
Aflatoxine G ₁ / G ₂	0,01	0,0025	rng
Antibiotic activity	± 0		rng
Arsenic	2,0	0,2	0,3
Fluoride	150,0	5,0	22,0
Mercury	0,1	0,01	0,08
Lead	5,0	0,1	0,37
Cadmium		0,01	0,10
Selenium		0,10	1,0
Tecnezene		0,001	< 0,001
Quintozene		0,001	< 0,001
HCB (Hexachlorbenzene)		0,001	< 0,001
α - HCH		0,001	< 0,001
β - HCH		0,002	< 0,002
γ - HCH	0,1	0,001	0,002
Heptachlor	0,03	0,005	< 0,005
Heptachlorepoxyd	0,03	0,005	< 0,005
α - Chlordan	0,05	0,005	< 0,005
γ - Chlordan	0,05	0,005	< 0,005
Aldrin	0,02	0,005	< 0,005
Dieldrin	0,02	0,005	< 0,005
Endrin	0,02	0,01	< 0,01
o,p - DDE	0,05	0,005	< 0,005
p,p - DDE	0,05	0,005	< 0,005
o,p - DDD	0,05	0,005	< 0,005
o,p - DDT	0,05	0,005	< 0,005
p,p - DDD	0,05	0,01	< 0,01
p,p - DDT	0,05	0,01	< 0,01
Methoxychlor		0,01	< 0,01
PCB quel,			rng
Chlorthion		0,01	< 0,01
Disulfathion		0,005	< 0,005
Malathion		0,01	< 0,01
Methylparathion		0,005	< 0,005
Ethylparathion		0,01	< 0,01
Sulfotepp		0,002	< 0,002
Fenthion		0,005	< 0,005
Diazinon		0,01	< 0,01
Dibrom		0,02	< 0,02
Dimethoate		0,005	< 0,005
Trichlorphon		0,01	< 0,01
Fenitrothion		0,01	< 0,01

* In this study Altromin 1324 was used.
4 is the degree of pelletation.

Dimension: ppm

Wasserspezifikation
Specification of Water

No	Substance	Limit mg/l	computed as	equivalent ³ mmol/m ³	acceptable error of value (± mg/l)
1	Arsenic	0,04	As	0,5	0,015
2	Lead	0,04	Pb	0,2	0,02
3	Cadmium	0,005	Cd	0,04	0,002
4	Chrome	0,05	Cr	1	0,01
5	Cyanide	0,05	CN ⁻	2	0,01
6	Fluoride	1,5	F ⁻	79	0,2
7	Nickel	0,05	Ni	0,9	0,01
8	Nitrate	50	NO ₃ ⁻	806	2
9	Nitrite	0,1	NO ₂ ⁻	2,2	0,02
10	Mercury	0,001	Hg	0,005	0,0005
11	Polycyclic aromatic carbohydrates - Fluoranthene - Benzo-b- fluoranthene - Benzo-a-pyrene - Benzo-(ghi)-perylene - Indeno-(1,2,3-cd)- pyrene	0,0002	C	0,02	0,00004
12	Organochloric compounds - 1,1,1-Trichlorethane Trichlorethylene Tetrachlorethylene Dichlormethane Tetrachlormethane	0,025 0,003	- CCl ₄	- 0,02	0,01 0,001

DESMODUR VP PU 1806-Spezifikation

Abschlussbericht

Seite 1 von 3

IDENTITÄTSPRÜFUNG UND ANALYTISCHE STOFFBILANZ

BAYER AG
ZF-D/Zentrale Analytik
Geb.O 13
5090 Leverkusen

Datum : 28.Mär.1991
Studiennummer: G 90/0158/00 LEV
Prüfleiter : Dr.Kausler
Vertreter : Fr.Dr.Kassunke

Prüfsubstanz: Desmodur VP PU 1806

Auftraggeber: Dr.Pilger, PU-S/UP LEV Geb. B 211 Auftragsnummer: --

Chemische Bezeichnung : Diisocyanatodiphenylmethan
Summenformel : C₁₅H₁₀N₂O₂ Molare Masse: 250,3 g/mol

CAS-Name : --
CAS-Nr. : --
Produkt-Nr. : 417 297 02
Charge/Partie-Nr. : 001326 F 072
Probenummer : 180532/90
Herstellbetrieb : PU

Datum d. Zusendung : 12.11.90
Herstelldatum : 14.02.90

Beginn der Prüfung : 30.01.91
Ende der Prüfung : 19.03.91

A Haltbarkeit bis : 12.11.91

1. Beschreibung der Methoden und Einzelergebnisse

1.1 Identitätsprüfung
SOP : CIR0004901
Laborleiter : Dr. Seelemann
Ergebnis : entspricht

1.2 Prüfungen auf Einhaltung der Spezifikation
und weitere Untersuchungen zur Bilanzierung
Spezifikation vom : --
Spezifikationswerte : --

1.2.1 Prüfung : Gehalt Uretidion
Methoden-Nr.: 2079/078/180/91
Laborleiter : Dr. Seelemann
Ergebnis : 0,10 % Uretidion

1.2.2 Prüfung : Phenylisocyanat (GC)
Methoden-Nr.: 2079/078/180/88 K
Laborleiter : Dr. Schödel
Ergebnis : N.N. < 1 mg/kg Phenylisocyanat

1.2.3 Prüfung : Gesamt Chlor
Methoden-Nr.: 2088/162/030/54
Laborleiter : Dr. Mauss
Ergebnis : < 0,0010 % Chlor

A b s c h l u ß b e r i c h t Seite 2 von 3

IDENTITÄTSPRÜFUNG UND ANALYTISCHE STOFFBILANZ

BAYER AG
ZF-D/Zentrale Analytik
Geb.O 13
5090 Leverkusen

Datum : 28.Mär.1991
Studiennummer: G 90/0158/00 LEV
Prüfleiter : Dr.Kausler
Vertreter : Fr.Dr.Kassühlke

Prüfsubstanz: Desmodur VP PU 1806

Auftraggeber: Dr.Pilger, PU-D/UP LEV Geb. B 211 Auftragsnummer: -A G

- 1.2.4 Prüfung : hydrolysierbares Chlor
Methoden-Nr.: 2076/078/010/09
Laborleiter : Dr.Fus
Ergebnis : 0,0004 % hydrolysierbares Chlor
- 1.2.5 Prüfung : Gehalt aus Dibutylamintitration
Methoden-Nr.: 2076/078/010/11
Laborleiter : Dr.Fus
Ergebnis : 99,4 % / 99,4 % (berechnet auf 250,3 g/mol)

- 1.2.6 Prüfung : Isomerentrennung (GC) A G
Methoden-Nr.: 2086/078/180/107
Laborleiter : Dr.Kausler
Ergebnis : GC (verdampfte Substanz = 100 %)
- 0,2 % 2,2'-Diisocyanatodiphenylmethan
51,2 % 2,4'-Diisocyanatodiphenylmethan
48,5 % 4,4'-Diisocyanatodiphenylmethan
0,1 % unbekannte Verbindung

- 1.2.7 Prüfung : Gehalt und Nebenkomponenten (GC) B A G
Methoden-Nr.: K2011-0163601-91D
Laborleiter : Dr.Kausler
Ergebnis :
GC (verdampfte Substanz = 100 % - % Uretidion)
- 0,2 % 2,2'-Diisocyanatodiphenylmethan
51,2 % 2,4'-Diisocyanatodiphenylmethan
48,3 % 4,4'-Diisocyanatodiphenylmethan
0,2 % unbekannte Verbindungen
4 Komponenten

Bilanzierung

0,1 % Uretidion
0,2 % 2,2'-Diisocyanatodiphenylmethan
51,2 % 2,4'-Diisocyanatodiphenylmethan
48,3 % 4,4'-Diisocyanatodiphenylmethan
0,2 % unbekannte Verbindungen

100,0 % Summe

A b s c h l u s s b e r i c h t Seite 3 von 3

IDENTITÄTSPRÜFUNG UND ANALYTISCHE STOFFBILANZ

BAYER AG
ZF-D/Zentrale Analytik
Geb.O 13
5090 Leverkusen

Datum : 28.Mär.1991
Studiennummer: G 90/0158/00 LEV
Prüfleiter : Dr.Kausler
Vertreter : Fr.Dr.Kassühlke

Prüfsubstanz: Desmodur VP PU 1806

Auftraggeber: Dr.Pilger, PU-S/UP LEV Geb. B 211 Auftragsnummer: --

2. **Bewertung und Kommentar**
- Stoffbilanz ist nach Stand der Technik vollständig
- Rohdaten sind überprüft archiviert worden
3. **Erklärung**
Die Untersuchung wurde entsprechend den OECD-Grundsätzen der "Guten Laborpraxis (GLP)" durchgeführt.
4. **Archivierung**
Der Prüfplan sowie die weiteren Versuchsunterlagen sind im Archiv von ZF-DZA/OAL, BAYER AG Leverkusen, Geb.O 13, hinterlegt.

Leverkusen, 28.März.1991

Laborleiter:

Prüfleiter:

(Dr. Seelemann):

(Dr. Schödel):

(Dr. Mauss):

(Dr. Fus):

Anlagen : Erklärung der Qualitätssicherungseinheit (QAU)

Verteiler: Dr.Pilger, PR-S/UP LEV Geb. B 211
Archiv
Leiter Prüfeinrichtung
QAU
ZF-DZA Koordination Alt- und Neustoffanalytik
Dr.Kausler

Bayer AG
-DZA/Analytik Leverkusen/OAL
Lerk Leverkusen, Geb. O 13
-5090 Leverkusen

Anlage 1 zum
Abschlußbericht
Seite 1 von 1

Qualitätssicherungserklärung zum Abschlußbericht

Studien-Nr. bzw. Auftrag-Nr.: G 30/0.158/100 LEV

Titel der GLP-Untersuchung: Charakterisierung / Stoffbilanz von
Desmodur VP PU 1806

Diese GLP-Untersuchung wurde laufend durch die Qualitätssicherung
überprüft. Die Zeitpunkte der Inspektionen und die Zeitpunkte der
Berichte an den Leiter der Prüfeinrichtung und an den Prüfleiter sind
nachfolgend aufgeführt:

Überprüfung
(Datum)

Bericht
(Datum)

28. Jan. 91

28. Jan. 91

16. APR. 91

15. APR. 91

BAYER

Die im Abschlußbericht dieser Untersuchung wiedergegebenen Ergebnisse
wurden auf der Basis der aktuellen SOP's/Analysemethoden überprüft.
Sie entsprechen nach unserem besten Wissen den vorliegenden Rohdaten.

Qualitätssicherungsbeauftragter:

14 APR 91

(Datum)

[Signature]
16 APR 91

DOCUMENT RECEIPT COPY

92 AUG 13 AM 11:20

BAYER AG

BAYER AG

BAYER AG

CERTIFICATE OF AUTHENTICITY

THIS IS TO CERTIFY that the microimages appearing on this microfiche are accurate and complete reproductions of the records of U.S. Environmental Protection Agency documents as delivered in the regular course of business for microfilming.

Data produced 12 11 92 Marcia Tubolin
(Month) (Day) (Year) Camera Operator

Place Syracuse New York
(City) (State)

